

LÄNGSSCHNITTUNTERSUCHUNGEN
VON SIEBEN PLASMASTEROIDEN
BEIM NEUGEBORENEN SUB PARTU
UND WÄHREND DER ERSTEN LEBENSWOCHE

HENNING BECKER

1982

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Betke

LÄNGSSCHNITTUNTERSUCHUNGEN VON SIEBEN PLASMASTEROIDEN BEIM
NEUGEBORENEN SUB PARTU UND WÄHREND DER ERSTEN LEBENSWOCHE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Henning Becker

aus Marktredwitz

1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. W.G. Sippell
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	8.4.1982



Psychologische Fakultät der Universität zu Köln

1	Einleitung	1
2	Vorbereitung der Psychologie der Neurophysiologie	2
3	Psychologische Methoden	3
4	Psychologie der Wahrnehmung	4
5	Psychologie der Aufmerksamkeit	5
6	Psychologie der Gedächtnisbildung und Verarbeitung der Informationen	6
7	Psychologie der Emotionen und Motivation	7
8	Psychologie der Persönlichkeit	8
9	Psychologie der Sozialpsychologie	9
10	Psychologie der Psychiatrie	10
11	Psychologie der Psychotherapie	11
12	Psychologie der Neuropsychologie	12
13	Psychologie der Kognition	13
14	Psychologie der Linguistik	14
15	Psychologie der Musik	15
16	Psychologie der Kunst	16
17	Psychologie der Sportpsychologie	17
18	Psychologie der Arbeitspsychologie	18
19	Psychologie der Gesundheitspsychologie	19
20	Psychologie der Umweltpsychologie	20
21	Psychologie der Entwicklungspsychologie	21
22	Psychologie der Alterspsychologie	22
23	Psychologie der Forensik	23
24	Psychologie der Pädagogik	24
25	Psychologie der Politik	25
26	Psychologie der Religion	26
27	Psychologie der Philosophie	27
28	Psychologie der Geschichte	28
29	Psychologie der Ethik	29
30	Psychologie der Ästhetik	30
31	Psychologie der Soziologie	31
32	Psychologie der Anthropologie	32
33	Psychologie der Biologie	33
34	Psychologie der Chemie	34
35	Psychologie der Physik	35
36	Psychologie der Mathematik	36
37	Psychologie der Informatik	37
38	Psychologie der Technik	38
39	Psychologie der Wirtschaftswissenschaften	39
40	Psychologie der Rechtswissenschaften	40
41	Psychologie der Medizin	41
42	Psychologie der Zahnmedizin	42
43	Psychologie der Veterinärmedizin	43
44	Psychologie der Pharmazie	44
45	Psychologie der Biotechnologie	45
46	Psychologie der Lebensmittelwissenschaft	46
47	Psychologie der Textilwissenschaft	47
48	Psychologie der Holzwissenschaft	48
49	Psychologie der Papierwissenschaft	49
50	Psychologie der Kunstwissenschaft	50
51	Psychologie der Archäologie	51
52	Psychologie der Ethnologie	52
53	Psychologie der Linguistik	53
54	Psychologie der Literaturwissenschaft	54
55	Psychologie der Musikwissenschaft	55
56	Psychologie der Kunstwissenschaft	56
57	Psychologie der Sportwissenschaft	57
58	Psychologie der Arbeitswissenschaft	58
59	Psychologie der Gesundheitswissenschaft	59
60	Psychologie der Umweltwissenschaft	60
61	Psychologie der Entwicklungspsychologie	61
62	Psychologie der Alterspsychologie	62
63	Psychologie der Forensik	63
64	Psychologie der Pädagogik	64
65	Psychologie der Politik	65
66	Psychologie der Religion	66
67	Psychologie der Philosophie	67
68	Psychologie der Geschichte	68
69	Psychologie der Ethik	69
70	Psychologie der Ästhetik	70
71	Psychologie der Soziologie	71
72	Psychologie der Anthropologie	72
73	Psychologie der Biologie	73
74	Psychologie der Chemie	74
75	Psychologie der Physik	75
76	Psychologie der Mathematik	76
77	Psychologie der Informatik	77
78	Psychologie der Technik	78
79	Psychologie der Wirtschaftswissenschaften	79
80	Psychologie der Rechtswissenschaften	80
81	Psychologie der Medizin	81
82	Psychologie der Zahnmedizin	82
83	Psychologie der Veterinärmedizin	83
84	Psychologie der Pharmazie	84
85	Psychologie der Biotechnologie	85
86	Psychologie der Lebensmittelwissenschaft	86
87	Psychologie der Textilwissenschaft	87
88	Psychologie der Holzwissenschaft	88
89	Psychologie der Papierwissenschaft	89
90	Psychologie der Kunstwissenschaft	90
91	Psychologie der Archäologie	91
92	Psychologie der Ethnologie	92
93	Psychologie der Linguistik	93
94	Psychologie der Literaturwissenschaft	94
95	Psychologie der Musikwissenschaft	95
96	Psychologie der Kunstwissenschaft	96
97	Psychologie der Sportwissenschaft	97
98	Psychologie der Arbeitswissenschaft	98
99	Psychologie der Gesundheitswissenschaft	99
100	Psychologie der Umweltwissenschaft	100

Meinen lieben Eltern

Postnatale Adaptation der Nebennierenrindenfunktion

A	Einleitung	1
1.	Vorbemerkungen zur Physiologie der Nebennierenrindensteroid	1
2.	Problemstellung	5
3.	Grundriß der Arbeit	6
3.1	Präzisierung des Problems	6
3.2	Voraussetzungen für die Untersuchung und Forderungen an die Methode	7
4.	Physiologie und Pathophysiologie der Anpassung an das extrauterine Leben	8
4.1	Physiologie der Umstellung von Atmung und Kreislauf	8
4.2	Weitere perinatale Veränderungen	8
4.3	Adaptationsstörungen während der ersten Lebensstage	9
5.	Ontogenese der Nebenniere	10
5.1	Anatomie	10
5.2	Physiologie der fetalen Nebennierenrinde und der fetoplazentaren Einheit	11
B	Material und Methode	16
1.	Material	16
1.1	Patientenkollektiv	16
1.1.2	Angaben zum Geburtsverlauf	18
1.1.3	Intrapartale Medikationen	19
1.1.4	Nahrungs- und Elektrolytzufuhr in der ersten postpartalen Woche	19
1.2	Untersuchungsmaterial	20
1.3	Material für die Flüssigkeitssäulen-chromatographie	21
1.3.1	Säulen	21
1.3.2	Radioaktive Steroide	21
1.3.3	Chemikalien, Lösungsmittelansätze und Scintillationsflüssigkeiten	24

1.3.4	Instrumente	25
1.4	Material für den Radioimmunoassay	25
1.4.1	Chemikalien und Lösungsmittelansätze	25
1.4.2	Antikörper	26
1.4.3	Instrumente	27
2.	Methoden	28
2.1	Ansatz und Extraktion des Plasmas	28
2.2	Simultane Trennung und Isolierung der Steroide durch Flüssigkeitssäulenchromatographie	28
2.3	Steroid Radioimmunoassay (RIA)	33
2.3.1	Aldo RIA	33
2.3.2	RIA von B, F und E	34
2.3.3	RIA von P, 17-OHP und DOC	35
3.	Beurteilung der Multisteroid-Bestimmungsmethode	37
3.1	Spezifität	37
3.2	Empfindlichkeit und Leerwert (Blanks)	37
3.3	Genauigkeit	41
3.4	Richtigkeit	41
3.5	Praktikabilität	41
4.	Statistische Prüfung der Meßergebnisse	42
C	Ergebnisse	43
1.	Progesteron (P)	43
2.	17-OH-Progesteron (17-OHP)	48
3.	11-Desoxycorticosteron (DOC)	52
4.	Aldosteron (Aldo)	58
5.	Elektrolyte: Natrium (Na^+), Kalium (K^+)	61
6.	Corticosteron (B)	63
7.	Cortisol (F)	66
8.	Cortison (E)	69
D	Diskussion	75
E	Zusammenfassung	90

	Seite
F Anhang	93
1 Literaturverzeichnis	93
2 Verzeichnis der Tabellen	105
3 Verzeichnis der Abbildungen	107

Postnatale Adaptation der Nebennierenrinden-Funktion

Längsschnittuntersuchung von sieben Plasmasteroiden beim Neugeborenen sub partu und während der ersten Lebenswoche

A. Einleitung

1. Vorbemerkungen zur Physiologie der Nebennierenrindensteroid

Der Biosyntheseweg der Nebennierenrindensteroid führt vom Acetat über Cholesterin Pregnenolon und Progesteron weiter zu den Glucocorticoiden Corticosteron, Cortisol und Cortison sowie zu den Mineralocorticoiden 11-Desoxycorticosteron und Aldosteron (Abb. 1, Abb. 2). In Tabelle I sind nochmals die chemischen Bezeichnungen und Trivialnamen der in dieser Arbeit gemessenen Steroid aufgeführt.

Die Glucocorticoide beeinflussen hauptsächlich den Kohlenhydrat-, Eiweiß-, und Fettstoffwechsel. Cortisol induziert im Intermediärstoffwechsel die Neubildung von Zucker aus Eiweiß (Gluconeogenese) und hemmt außerdem die Glucoseverwertung in der Peripherie. Gespeist wird die Gluconeogenese durch einen Proteinkatabolismus, wodurch die Eiweißbestände des Organismus verringert werden. In der Leber bewirken Glucocorticoide eine verstärkte Glycogensynthese durch Hemmung der Proteinbiosynthese bei gleichzeitiger Förderung des Proteinabbaus in der Peripherie.

Im Fettstoffwechsel zeigt sich ein Anstieg der freien Fettsäuren nach Mobilisation der Lipiddepots. Weitere wichtige Glucocorticoideffekte führen zu Beeinflussung des hämatopoetischen Systems: Leukozytose mit Eosinopenie und Lymphopenie, Erhöhung der Thrombozyten und Erythrozyten. Cortisol hemmt weiterhin die Proliferation von Bindegewebe verbunden mit

einer hemmenden Wirkung auf alle Reaktionen des mesenchymalen Gewebes. Die vaskuläre Reaktionsfähigkeit auf Catecholamine, z.B. bei Hypovolämie wird erst durch Anwesenheit von Glucocorticoiden ermöglicht. Bei Nebenniereninsuffizienz bleibt die Endstrombahn in der Peripherie dilatiert, die kompensatorische Konstriktion bleibt aus, das Schockgeschehen ist protrahiert [60].

Neben diesen für Glucocorticoide typischen Wirkungen darf auch beim Cortisol die Beeinflussung des Wasser-, und Elektrolythaushaltes nicht vergessen werden. Diese sog. mineralocorticoide Wirkung führt zu Natriumretention und Kaliurese und als Folgeerscheinung zu Hypervolämie und Hypertonus. Dieser Effekt ist beim Aldosteron, dem physiologisch wirksamsten Mineralocorticoid, am stärksten ausgeprägt.

Die physiologischen Wirkungen sowohl der Glucocorticoide als auch der Mineralocorticoide lassen sich nicht streng voneinander trennen. Die mineralocorticoide Wirkung nimmt in der Reihenfolge Cortisol (seinem Oxydationsprodukt Cortison) - Corticosteron - 11-Desoxycorticosteron - Aldosteron um den Faktor 1 000 zu, wobei Corticosteron eine Mittelstellung einnimmt.

Aldo: DOC: B: F: E = 1 000:50:1,4:0,8:0,6 [60]

Da in der vorliegenden Untersuchung die Funktion der Nebennierenrinde im Vordergrund steht, wurde die Betrachtung der Progesteronwirkung auf den extragenitalen Antagonismus zum Aldosteron beschränkt [9, 61, 62, 94]. Dieser bewirkt eine verstärkte renale Natriumausscheidung.

Tab. I

Chemische Bezeichnungen, Trivialnamen und Abkürzungen der sieben untersuchten Nebennierenrindensteroidoide

Chemische Bezeichnung	Trivialname	Abkürzung
Pregn-4-en-3,20-dion	Progesteron	P
17 α -Hydroxypregn-4-en-3,20-dion	17 α -Hydroxy-progesteron	17-OHP
21-Hydroxypregn-4-en-3,20-dion	Desoxycorticosteron	DOC
11 β -21-Dihydroxypregn-4-en-3,20-dion-18-al	Aldosteron	Aldo
11 β -21-Dihydroxypregn-4-en-3,20-dion	Corticosteron	B
17 α ,21-Dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion	Cortison	E
11 β ,17 α ,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion	Cortisol	F

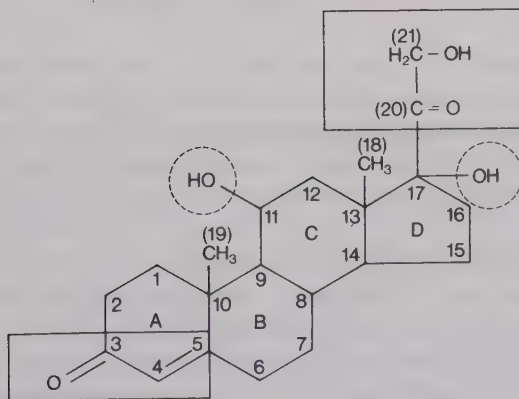


Abb. 1

Das Grundgerüst der Nebennierenrindensteroidoide mit einigen wichtigen funktionalen Gruppen

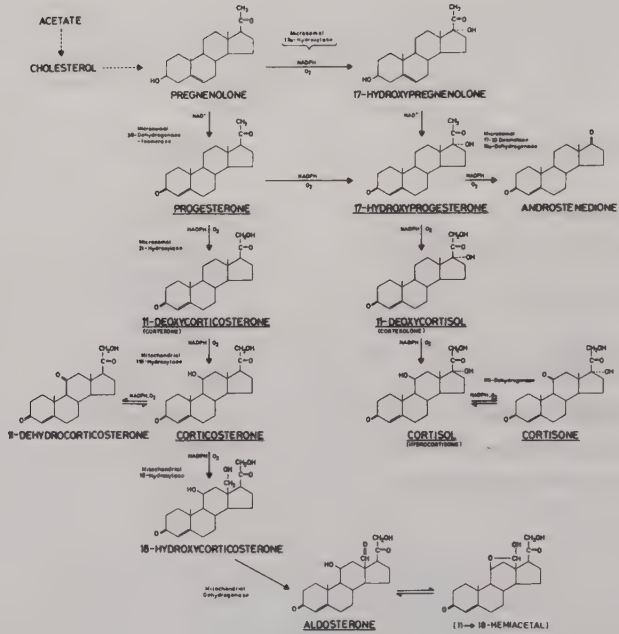


Abb. 2

Biosynthese der adrenalen Steroide

2. Problemstellung

Die Nebennierenrindensteroidoide (Glucocorticoide und Mineralocorticoide) sind feine Indikatoren, die auf Belastungen physiologischer wie unphysiologischer Art seien es Volumenverlust, Elektrolytverlust, Hypoglykämien, Narkose oder aber allgemeine Stress-Situationen reagieren. Erkennung und Beurteilung pathologischer Vorgänge setzen jedoch den Vergleich mit Referenzwerten voraus, die von gesunden Individuen stammen. Solche Referenzdaten, die gerade für die Beurteilung der oft lebensbedrohlichen peri- und postpartalen Anpassungsstörungen des Neugeborenen von entscheidender Bedeutung sind, liegen bisher noch nicht oder nur sehr unvollständig vor.

Die in dieser Arbeit mitgeteilten Ergebnisse bieten einen Überblick über den physiologisch wichtigsten Teil des normalen Corticosteroidmusters im Plasma von Müttern und ihrer Neugeborenen während der Geburt und der ersten Lebenswoche.

Mit der Geburt wird die Einheit Mutter - Placenta - Fet aufgelöst. Der Fet ist nun auf seinen eigenen Stoffwechsel angewiesen, der mütterliche Organismus und die Placenta stehen ihm nicht mehr zur Verfügung. Zusätzlich muß er sich an eine neue Umwelt anpassen.

Während der normalen vaginalen Entbindung ist der Fet starken Temperaturschwankungen ausgesetzt, nach dem Austritt aus dem Geburtskanal verliert er erheblich an Wärme. Dazu kommen die wehenbedingten Druckänderungen in der Austreibungsperiode, die starke Durchblutungsschwankungen im Neugeborenenorganismus zur Folge haben [91].

Unabhängig von vorbestehenden Grundkrankheiten ergeben sich zusätzliche Belastungen durch geburtshilfliche Techniken. Regelwidrigkeiten des Geburtsmechanismus und Krankheiten mit mütterlicher und/oder fetaler Notlage stellen Indikationen für Zange, Vakuumextraktion und Sectio dar. Demzufolge ist bei Ge-

burt durch Sectio die Neugeborenensterblichkeit (1,6%) doppelt so hoch wie bei unkomplizierten vaginalen Entbindungen (0,8%), wie erst kürzlich von Riegel und Mitarbeitern [92] am Krankengut der 2. Frauenklinik der Universität München gezeigt werden konnte, aus welchem auch die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kinder stammen.

Normaldaten für individuell bestimmte Plasma-Corticosteroide sub und post partu sind bis jetzt noch nicht erstellt worden. Da in unserer Arbeitsgruppe [103, 41, 101] die zur quantitativen Multisteroidanalyse notwendigen subtilen Methoden von mechanisierter Säulenchromatographie und Radioimmunoassay entwickelt wurden, waren die Voraussetzungen zur Durchführung dieser Arbeit gegeben.

3. Grundriß der Arbeit

3.1 Präzisierung des Problems

Bei reifen Neugeborenen spielen sich in den ersten Stunden post partum verschiedene Adaptationsmechanismen ab, deren Ursachen zum Teil noch unbekannt sind. Hormonelle Einflüsse sind sicher an diesen lebensnotwendigen Adaptationsmechanismen beteiligt, jedoch existieren hierüber keine genauen Untersuchungen, da standardisierte Longitudinalmessungen am selben Neugeborenen schon wegen der bisher erforderlichen großen Probenmengen bis jetzt noch nicht durchgeführt werden konnten. Über das Sekretionsverhalten der Nebennierenrinde des Neugeborenen, die in dieser Phase einerseits gewaltigen morphologischen Veränderungen unterliegt, und andererseits maßgeblich an der Steuerung der Umstellungsvorgänge für das extrauterine Leben beteiligt ist, bestehen ebenfalls nur wenig detaillierte Vorstellungen. Mit der Messung

von Plasmakonzentrationen der Nebennierenrindensteroiden und ihrer Präkursoren bei gesunden Neugeborenen unter standardisierten Bedingungen und über einen Zeitraum von der Geburt bis zum 7. Lebenstag sollten Normalwerte erhalten werden, die zur Beurteilung und Interpretation pathologischer Veränderungen unerlässlich sind. Die Synopsis dieser standardisierten Referenzdaten bietet einen Einblick in das steroidhormonelle Geschehen in einem für das Neugeborene wichtigen und potentiell bedrohlichen Zeitraum.

3.2. Voraussetzungen für die Untersuchung und Forderungen an die Methode

Schon aus physiologischen Gründen kann einem Neugeborenen keine größere Menge Blut entnommen werden. Das Blutvolumen beträgt 80 - 100 ml/kg Körpergewicht, im Durchschnitt also 230 - 400 ml (das Körpergewicht der Neugeborenen in dieser Untersuchung variierte zwischen 2 900 und 4 100 g). Die Steroidanalysen wurden mit insgesamt 1 ml bis maximal 2 ml durchgeführt, d.h. mit etwa 500 μ l - 1 000 μ l Plasma. Es wurden dem Neugeborenen also höchstens 0,8 - 0,5 % des zirkulierenden Blutvolumens entnommen. Bei diesen Plasmamengen bewegen sich die gemessenen Steroidkonzentrationen im Nanogramm - bis Picogrammbereich (10^{-9} - 10^{-12} g). Für die quantitative Bestimmung von mehreren Steroiden beim Neugeborenen ist also eine Methode unerlässlich, die nicht nur entsprechend empfindlich und spezifisch ist, sondern mit welcher alle wesentlichen Steroide simultan aus einer kleinen Plasmaprobe bestimmt werden können. Mit der Sephadex LH-20 Säulenchromatographie in Verbindung mit empfindlichen Radioimmunoassays steht erstmals eine teilautomatisierte Methode zur Verfügung, die diese Forderungen erfüllt [41, 71, 75, 101, 103].

4. Physiologie und Pathophysiologie der Anpassung an das extrauterine Leben

4.1 Physiologie der Umstellung von Atmung und Kreislauf

Mit der Geburt werden lebenswichtige Anpassungsvorgänge im cardiorespiratorischen System des Neugeborenen eingeleitet. Die Lunge entfaltet sich, nachdem aus ihr während des vaginalen Geburtsvorgangs das Fruchtwasser ausgepreßt wurde. Durch Alveolenentfaltung und verbesserte Oxygenierung und Alkalisierung des Blutes sinkt der pulmonale Gefäßwiderstand und damit der Druck in der Arteria pulmonalis. Gleichzeitig steigt durch die Unterbrechung der Nabelschnur, d.h. des Placentarkreislaufes der Widerstand in der Aorta descendens. Die Vena cava inferior befördert weniger Blut in den rechten Vorhof, welches jedoch nun zum größten Teil in den Lungenkreislauf gelangt. Aus dem bereits erwähnten Druckabfall in der Pulmonalarterie resultiert durch diese Umstellung ein Druckanstieg im linken Herzen. Dieser führt zum Verschluß des Foramen ovale. Der Ductus arteriosus kontrahiert sich infolge der erhöhten O_2 -Spannung des ihn durchströmenden Blutes, ein vollständiger Verschluß erfolgt jedoch erst im Verlauf der ersten Lebensstage [106].

4.2 Weitere perinatale Veränderungen

Unmittelbar nach der Geburt beträgt die Herzfrequenz des Neugeborenen etwa 150 - 180 Schläge in der Minute, innerhalb einer Stunde sinkt sie auf 125 Schläge pro Minute ab. Das Neugeborene atmet etwa 40 - 60 Mal pro Minute, am Ende der Neugeborenenperiode beträgt die mittlere Atemfrequenz jedoch nur noch 30 Atemzüge pro Minute. Bereits während der Geburt gerät das Neugeborene in eine acidotische Stoffwechsellage. Bis der erste Atemzug stattfindet, wird die Energie aus dem anaeroben Glucose-

abbau gewonnen (metabolische Acidose). Dazu kommt die kurze geburtsbedingte Gasaustauschstörung in der Lunge (respiratorische Acidose). Nach den ersten 12 Stunden tritt in der Regel eine Normalisierung der Stoffwechsellage ein [106].

4.3 Adaptationsstörungen während der ersten Lebensstage

Die Neugeborenenperiode umfaßt die ersten vier Lebenswochen. In dieser postpartalen Phase können einige Anpassungsstörungen in Erscheinung treten, deren Ursachen pathophysiologisch oft nicht genau erklärt werden können. Unregelmäßige Atmung und Apnoeanfälle manifestieren sich als Zeichen cerebraler Unreife. Besonders bei Frühgeborenen kann das idiopathische Atemnotsyndrom als gefährliche Störung der Sauerstoffversorgung infolge mangelnder Alveolarzell-Differenzierung und Surfactant-Produktion auftreten. Im Mechanismus der physiologischen Lungenreife spielen Glucocorticoide, insbesondere Cortisol, eine entscheidende Rolle [7, 8]. Bis zum 3. - 5. Tag post partum nimmt das Neugeborene an Gewicht ab, durch Flüssigkeitsabgaben wie Urinausscheidung, Abatmung, Austrocknen der Haut und Mekoniumabgang. Dieser Gewichtsverlust geht vorwiegend zu Lasten des Extrazellulärvolumens [21] und beträgt etwa 7 - 10% des Geburtsgewichtes, welches jedoch nach 10 - 14 Tagen wieder erreicht ist. In den ausgesprochen thermolabilen Neugeborenen entsteht nach diesen Flüssigkeitsverlusten oftmals eine transitorische Hyperthermie sowohl infolge der physiologischen Unreife cerebraler Zentren als auch wegen des im Vergleich zum Erwachsenen relativ etwa doppelt so großen Extrazellulärraums. Neugeborenenkrämpfe treten nach postpartaler Asphyxie und anderen geburts-traumatischen Ereignissen auf; sie können aber auch durch Hypoglykämie hervorgerufen werden, die ihre Ursache in Unreife, Übertragung, Diabetes mellitus der Mutter oder anderen

Stoffwechselstörungen hat. In den ersten 24 Stunden wird hauptsächlich Leberglykogen verbrannt, welches die Kohlenhydratreserven des Neugeborenen darstellt (ca. 1% des Körpergewichtes). Danach wird die Energie vorwiegend aus dem Fettabbau gewonnen [106]. Etwa 4 - 6 Stunden nach der Geburt erreicht die Blutglucose mit Konzentrationen um 50 mg/dl ihren niedrigsten Wert [25].

5. Ontogenese der Nebennierenrinde

5.1 Anatomie

Die Umstellung vom intrauterinen zum extrauterinen Leben vollzieht sich in der Morphologie der fetalen Nebennierenrinde ebenso eindrucksvoll wie in den physiologischen Anpassungsvorgängen: In dieser Zeit findet die Involution des fetalen Teils der Nebennierenrinde statt.

Etwa 3 - 4 Wochen nach der Implantation der befruchteten Eizelle proliferiert beiderseits der dorsalen Mesenterialwurzel eine Zellaggregation des mesodermalen Zölomepithels, sie besteht aus großen glykogenarmen, azidophilen Zellen. Die sog. fetale Zone der Nebennierenrinde (Fetocortex) ist entstanden. Der Embryo mißt zu diesem Zeitpunkt ca. 15 mm. Gleichzeitig wandern chromaffine Zellen ektodermalen Ursprungs von der Neuralleiste her in die Anlage der fetalen Nebennierenrinde ein; es sind dies die Zellen der Nebennierenmark-Anlage.

In der 7. - 8. postmenstruellen Woche dringen die Nebennierenmark-Zellen ins Innere der fetalen Zone der Nebennierenrinde ein. Außerdem spaltet sich ein zweiter Schub von Zellen vom Zölomepithel ab und umwächst die fetale Zone. Dieses Zellkonvolut bildet die sog. adulte oder definitive Zone der Nebennierenrinde (Neocortex). Die Länge des Embryos beträgt nun ca. 20 mm. In der

16. - 20. Woche differenziert sich die Zona glomerulosa als Teil des Neocortex (= Außenzone). Steroidsyntheseaktivität kann in der Außenzone jedoch erst am Ende des 2. Trimenons nachgewiesen werden [51].

Während des 2. Trimenons bestehen etwa 80% der gesamten fetalen fetalen Nebenniere aus Zellen der fetalen Innenzone. In der Weiterentwicklung des Embryos wachsen die Nebennieren sehr schnell und gehören zu den größten fetalen Organen. Mit 4 Monaten sind sie größer als die fetalen Nieren. Danach findet eine relative Verkleinerung bis zur Geburt statt, ante partum beträgt die Größe der Nebennieren nur noch ein Drittel der Größe der Nieren, sie sind jedoch relativ noch etwa 20 x größer als beim Erwachsenen. Postpartal reduziert sich das Volumen der Nebennieren in den ersten 14 Lebenstagen durch die schnelle Involution der fetalen Innenzone auf ca. 50% der Größe bei Geburt. Im Alter von 1 Monat zeigt die definitive Außenzone eine rund dreifache Größenzunahme, dagegen umfaßt die degenerierte fetale Zone nur noch 20 - 30% der gesamten Nebennierenrinde. Gegen Ende des ersten Lebensjahres besteht die gesamte Nebennierenrinde nur noch zu maximal 15% aus Zellen der fetalen Innenzone [26, 124, 125].

5.2 Physiologie der fetalen Nebennierenrinde und der fetoplacentaren Einheit (Abb. 3)

Der in vitro Nachweis von Desmolase und 16α - und 17-Hydroxylase im definitiven Cortex (Neocortex) acht Wochen alter Feten (25 mm Länge), sowie von 21α - und 11β -Hydroxylase in 12 Wochen alten Feten (60 mm Länge), zeigt das Auftreten der Enzyme der Nebennierenrindensteroidbiosynthese [25]. Auf Gabe von ACTH und HCG in die Amnion flüssigkeit bei menschlichen Feten in der Mitte der Schwangerschaft erfolgt eine Zunahme der freien Ribosomen,

d.h. ein Anstieg der RNA-Synthese, sowie eine Abnahme des osmiphilen Materials der Zellen der Innenzone, d.h. eine vermehrte Steroidausschüttung. Anencephale Feten des ersten Trimenons entwickeln eine normale, der Reifestufe entsprechende Nebennierenrinde, dann jedoch findet eine Rückbildung, vergleichbar der postpartalen Involution, statt [51]. In den ersten Schwangerschaftsmonaten wird in der Placenta vermehrt HCG synthetisiert, nach dem 4. - 5. Monat ist seine Produktion jedoch rückläufig, es scheint daher in der Anfangszeit der erste Wachstumsstimulus für die fetale Nebennierenrinde zu sein. In der Folgezeit hängt das Weiterbestehen der Nebennierenrinde vermutlich von einer suffizienten fetalen ACTH-Synthese ab [15, 109].

Bei in vitro Versuchen mit fetalen Nebennierenrinden und Acetat als Substrat wurde eine höhere Synthese von Δ^5 -3 β -Hydroxy- als von 4-3-Ketosteroiden beobachtet. Das Steroidgerüst wird somit aus Acetat gebildet, dabei zeigt sich zudem eine verminderte Enzymaktivität der 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3- β -HSD) (Δ^5 -Pregnenolon $\xrightarrow{3-\beta\text{-HSD}}$ Δ^4 -Progesteron, Δ^5 -Pregnenolon $\xrightarrow{17\alpha\text{-Hydroxylase}}$ 17 α -OH- Δ^5 -Pregnenolon) [13]. Diese Aktivitätsminderung besteht nur in der fetalen Zone (Fetocortex), in der definitiven Zone (Neocortex) läßt sich das Enzym während der verschiedenen Entwicklungsstufen immer nachweisen [18, 42, 50].

Weitere in vitro Versuche mit Nebennierenrinden 8 Wochen alter Feten zeigten die Synthese von Aldosteron aus Progesteron [31]. Die Aldosteronneubildung aus Progesteron konnte ebenfalls durch Perfusionsversuche in der Schwangerschaftsmittle nachgewiesen werden [82].

Perfusionsversuche an frühgeborenen menschlichen Feten mit markiertem Progesteron ergaben beträchtliche Mengen, von der Nebennierenrinde synthetisierter, markierter Progesteronmeta-

boliten, wobei etwa 20 - 50% der Perfusionsprodukte als Sulfate in wasserlöslicher Form vorlagen. Nach Progesteron-4-14C Perfusion konnte aus der Nebennierenrinde Corticosteron-Sulfat und 11-Desoxycorticosteron-Sulfat isoliert werden [12, 43]. Bereits in der Mitte der Schwangerschaft produziert die intakte fetale Zone, im Gegensatz zum Sekretionsmuster des Neocortex, vorwiegend 11-Desoxycorticosteron und Corticosteron, in geringerem Umfang 17-Hydroxyprogesteron und 11-Desoxycortisol, sowie die adrenalen Endprodukte Cortisol und Aldosteron. Von den nur teilweise hydroxylierten Steroiden werden 11-Desoxycorticosteron und Corticosteron hauptsächlich als Sulfoconjugate sezerniert [68, 91].

Die Placenta ist während der Schwangerschaft der Hauptlieferant von Progesteron. Sie besitzt alle Enzyme, um aus Acetat Progesteron bilden zu können. Zur Synthese werden jedoch hauptsächlich Präkursoren aus dem mütterlichen Kreislauf verwendet [134]. Die placentare Progesteronsynthese erfolgt somit zum Großteil aus mütterlichem Cholesterin und zum geringeren Teil aus fetalem Pregnenolon [29, 96]. Die ausreichende 3- β -HSD-Aktivität der Placenta ermöglicht die Umwandlung von Δ^5 Steroiden in Δ^4 Steroide, die als weitere Quelle für C-21 Steroide dient. Bereits in der 6. Schwangerschaftswoche konnten die für eine in vitro Synthese von Progesteron aus Pregnenolon und Pregnenolon-Sulfat erforderlichen Enzyme 3- β -Hydroxysteroiddehydrogenase und Δ^4 , Δ^5 -Isomerase histochemisch nachgewiesen werden [34].

Die von der Placenta produzierten großen Mengen Progesteron werden vorwiegend vom Feten durch die 16 α -Hydroxylierung inaktiviert [122, 132]. Der C 21-Metabolismus in der fetoplacentaren Einheit [28] erfolgt durch den Synergismus der verschiedenen Enzymsysteme (Tab. II). Vom Fet mit insuffizienter 3- β -HSD-Aktivität und somit mangelhafter Δ^4 -Umwandlung erreichen die

Δ^5 -Steroide via Nabelarterie (NA) die Placenta, die ausreichende 3- β -HSD-Aktivität besitzt. Progesteron wird dann in der fetalen Nebennierenrinde zu den 17-Hydroxycorticosteroiden und ihren Sulfaten synthetisiert, wobei diese vorwiegend als Sulfokonjugate abgegeben werden [14, 27, 64, 70]. Das unter anderem entstehende Cortisol gelangt in die Placenta zurück und wird durch 11-Hydroxysteroiddehydrogenase in Cortison umgewandelt (Abb. 3) [68, 77, 80].

Tab. 2

Enzyme der Steroidsynthese in Placenta und Nebennierenrinde des Feten, modifiziert nach VILEE* [125].

Enzym	Placenta	Nebennierenrinde
3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase	+++	+
C17-20 Desmolase	0	+++
17-Hydroxylase	0	+++
16 α -Hydroxylase	0 - +	+++
21-Hydroxylase	0	+ - ++
11 β -Hydroxylase	0	+ - +++
Aromatisches System	+++	0
Sulfatase	+++	0
Sulfokinase	0	+++

B Material und Methoden

1 Material

1.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie wurde eine Gruppe von 12 gesunden Müttern (Patienten der II. Frauenklinik der Universität München) zum Zeitpunkt der spontanen vaginalen Entbindung ausgewählt, bei denen die Schwangerschaftsverläufe unkompliziert waren, und die Entbindungen termingerecht stattfanden (38,5 - 41 Schwangerschaftswochen). Die Studie hatte wegen ihrer grundsätzlichen Wichtigkeit die Billigung der Verantwortlichen beider Kliniken. Die Mütter waren mit den Untersuchungen im Rahmen einer besonders intensiven Betreuung durch einen erfahrenen Neonatologen einverstanden. Weder bei den Müttern noch bei den Neugeborenen (6 Jungen und 6 Mädchen) bestanden Hinweise auf systemische oder endokrine Erkrankungen, alle Neugeborenen waren peri- und postpartal in gutem Zustand (alle APGAR-Werte über 7).

Die wesentlichen klinischen Daten sind in Tab. III zusammengestellt.

Tab. III
Klinische Daten

Nr.	Alter d. Mutter	Para	Geschlecht der Kinder	Gestations- alter (Wo.)	Apgar (1/5 min)	Länge (cm)	Geburts- gewicht (g)
1	29	I	W	41	7/9	48	2 900
2	26	II	W	39	8/10	50	2 900
3	21	II	M	39	9/10	51	3 050
4	22	III	W	40	9/10	49	3 170
5	21	II	W	39.5	8/10	50	3 180
6	27	II	M	41	8/10	51	3 340
7	23	II	M	40	9/10	51	3 350
8	21	I	W	41	9/10	49	3 610
9	27	II	W	40	8/9	52	3 700
10	26	II	M	40	9/10	51	3 900
11	34	IV	M	40	8/9	51	4 100
12	30	I	M	38.5	9/10	50	3 170
Mittel- wert	25 7/12		6M, 6W	39.9	8.42/ 9.75	50.02	3 364
± SD	4 1/12			± 0.82	±0.67/0.45		± 386

1.1.2 Angaben zum Geburtsverlauf

Die Geburt der Neugeborenen erfolgte durch spontane vaginale Entbindung ohne Komplikationen. Geburtszeit, Wehendauer und -stärke sowie weitere Angaben zum Partus zeigt die Tabelle IV.

Tabelle IV

Klinische Daten zum Geburtsverlauf

Nr.	Geburts- zeit	Eröffnungs- periode	Wehen- stärke	Austrei- bungs- periode	Lage	Placenta- gewicht	Placenta- lösung	Placenta vollständi
1	10.00	7h	++	10 min	I.HHL	700 g	spontan	+
2	11.00	9h 10min	+++	10 min	I.HHL	600 g	10min, spont.	+
3	10.15	4h 15min	+++	15 min	II.HHL	680 g	5min, spont.	+
4	8.55	8h 55min	++	10 min	II.HHL	590 g	spontan	+
5	15.05	6h 5min	++	10 min	II.HHL	640 g	spontan	+
6	11.00	8h	++	10 min	II.HHL	720 g	spontan	+
7	12.12	5h 12min	+++	12 min	I.VHL	810 g	8min, spont.	+
8	14.00	12h	+(+)	10 min	II.HHL	680 g	15min, spont.	+
9	13.25	4h 25min	+++	15 min	I.HHL	600 g	15min, spont.	+
10	10.20	2h 20min	+++	5 min	II.VHL	850 g	10min, spont.	+
11	11.57	8h	+++	2 min	I.HHL	800 g	8min, spont.	+
12	10.35	7h 35min	+++	35 min	I.HHL	730 g	20min, spont.	+

Wehen: + leicht
 ++ mittel
 +++ kräftig

1.1.3 Intrapartale Medikationen

Bei den kurz vor der Geburt der Kinder den Müttern verabfolgten Medikamenten handelte es sich um die hierzulande in der Geburtshilfe gebräuchlichen Analgetika und Spasmolytika, wie Dolantin, Spasmo-Cibalgil, Monzal oder Fortral, in der jeweils üblichen Dosierung.

1.1.4 Nahrungs- und Elektrolytzufuhr in der ersten postpartalen Woche

Drei bis sechs Stunden nach Geburt erhielten die Neugeborenen erstmals Nahrung angeboten, wobei mit Glucose 5% begonnen wurde. Nach acht bis zwölf Stunden wurde eine an Muttermilch teildaptierte Flüssignahrung (Pomil, flüssig, Maizena^R) gegeben. Die durchschnittliche Trinkmenge betrug am 1. Tag 100 ml/kg Körpergewicht (KG), am 2. Tag 150 ml/kg KG und ab 3. Tag bis Ende der ersten Lebenswoche 200 ml/kg KG. Über 24 Stunden verteilten sich 6 - 8 Mahlzeiten. Im Durchschnitt ergab sich damit eine Elektrolyteinfuhr am 1. Tag von 1 mval Na⁺ und K⁺/kg KG, am 2. Tag von 2 mval Na⁺ und K⁺/kg KG und ab 3. Tag von jeweils 3 mval Na⁺ und K⁺/kg KG, da in den ersten beiden Tagen durchschnittlich 50 ml/kg KG und 100 ml/kg KG, ab 3. Tag 150 ml/kg KG der teildaptierten Nahrung zugefüttert wurden. 100 ml der hier gegebenen trinkfertigen Nahrung enthalten 73 kcal, Na⁺ 1.9 mval und K⁺ 2.15 mval. Im Vergleich dazu enthält Muttermilch im Durchschnitt 71 kcal/dl, 1,4 mval K⁺/dl und 0,7 mval Na⁺/dl.

1.2 Untersuchungsmaterial

Peripheres mütterliches Blut (Ellenbeuge) und Nabelvenenblut wurden unmittelbar nach Durchtrennung der Nabelschnur durch Punktion mit einer Kanüle gewonnen, die Placenta befand sich dabei noch ungelöst im Uterus. Die Blutproben der Neugeborenen wurden durch Punktion einer peripheren Vene oder der Ferse erhalten; meist wurden 0.5 - 1.0 ml, gelegentlich 1.5 ml Blut entnommen. Besonderer Wert wurde gelegt auf rasche Punktion bzw. Blutgewinnung, um längeres Schreien bzw. Streß des Neugeborenen zu vermeiden (2).

Bei Kind 7 wurde an Stelle des 2h und 4h Wertes ein 3h Wert abgenommen, seine 2- und 4h Werte wurden durch Interpolation zwischen den 0-, 3-, und 6h Werten ermittelt. Bei Kind 9 konnte die 24h Blutentnahme erst 32h post partum durchgeführt werden, bei Kind 12 erfolgte die 12h Blutentnahme erst 13h postpartum. Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied in den erhaltenen Mittelwerten, wenn die interpolierten Werte in die Berechnung mit einbezogen wurden oder nicht. Auf Grund vorzeitiger Entlassung der Kinder 5, 6 und 7 aus der Klinik konnten von ihnen keine 7-Tagesdaten erhalten werden.

Weiterverarbeitung und Aufbewahrung des gewonnenen Untersuchungsmaterials: Alle Blutproben der Mütter, der Nabelvenen und der Neugeborenen wurden in Polystyren-Röhrchen, die getrocknetes Ammoniumheparinat enthalten, bei 4°C gesammelt, und sofort nach Entnahme ebenfalls bei 4°C abzentrifugiert. Die weitere Aufbewahrung des Plasmas erfolgte dann bei -20°C.

1.3 Material für die Flüssigkeitssäulenchromatographie

1.3.1 Säulen

Es wurden Borsilikatglassäulen mit einer Länge von 67,5 cm (1. Chromatographie) und 40,0 cm (2. Chromatographie) bei einem Lumen von 11 mm verwendet, die am oberen Ende einen angeschmolzenen Schliffansatz (NS 14/23), am unteren Ende eine Fritte mit einer Porenweite von 40 - 90 μm (SCHOTT, Mainz) trugen. Ein Glaskapillar-PTFE-Sperrventil (ROTAFL0-J0BLING LAB. DIV., Stone, Staffs, England) mit Blasenfalle sowie ein Mikroflowmeter zur Kontrolle des Elutionsflows (FISCHER & PORTER, Göttingen) schlossen sich unten an (Abb. 4). Als Vorratsgefäß für das Laufmittel der 2. Chromatographie wurde ein graduierter Meßkolben (100 ml) mit einem statt des Bodens eingesmolzenen Hohlstopfen verwendet, der dadurch dicht auf den Schliffansatz der Säule gesetzt werden konnte (Abb. 5).

1.3.2 Radioaktive Steroide

- (1,2-³H)-Aldosteron (NET-105)
- (1,2-³H)-Corticosteron (NET-182)
- (1,2-³H)-11-Desoxycorticosteron (NET-184)
- (1,2-³H)-Progesteron (NET-208)
- (7(n)-³H)-17-Hydroxyprogesteron (TRK-315)
- (1,2-³H)-Cortisol (NET-185)
- (1,2-³H)-Cortison (NET-183)

Spezifische Aktivität 40 - 60 Curie/mMol

Hersteller: NEW ENGLAND NUCLEAR CORP., Boston, Mass., U.S.A.

Radiochemische Reinheit: 97 - 98%

Vor Gebrauch erfolgte auf einer 40 cm Sephadex-LH-20 Säule die Reinigung des jeweiligen Steroids in Mengen, die etwa eine Akti-

vität von 3×10^6 cpm enthielten. Diese gereinigten ^3H -Steroide wurden nicht länger als 4 Monate verwendet.

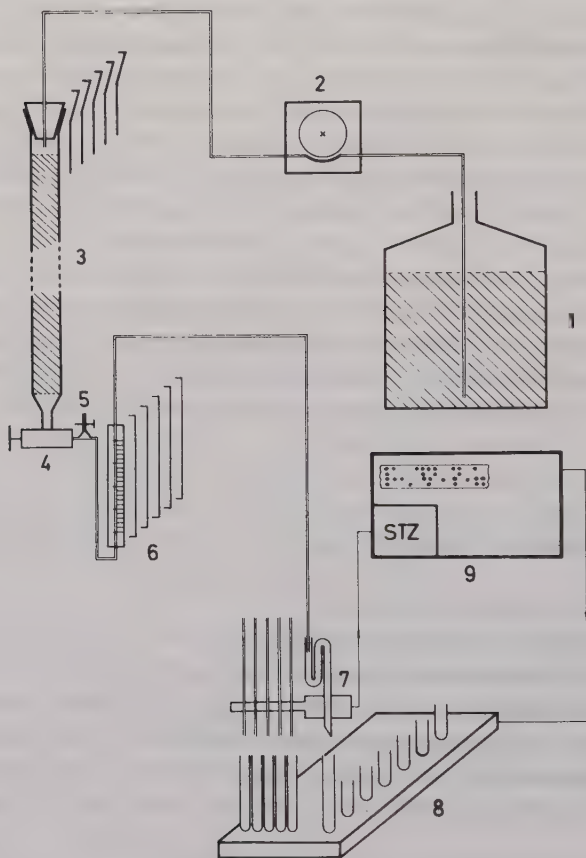


Abb. 4

Diagramm der teilautomatisierten Multisteroid-Säulenchromatographie (60 cm Säulen)

1 = Behälter für Laufmittel 1

2 = Elutionspumpe

3 = Sephadex LH-20 Säulen

4 = PTFE/Glas-Kapillarventil

5 = Blasenfalle

6 = Mikro-flow-Meter

7 = 1-ml Glassiphon mit Fotozelle

8 = linearer Fraktionssammler

9 = STZ Kontrolleinheit und Programmereinheit
(durch Lochstreifen kontrolliert)

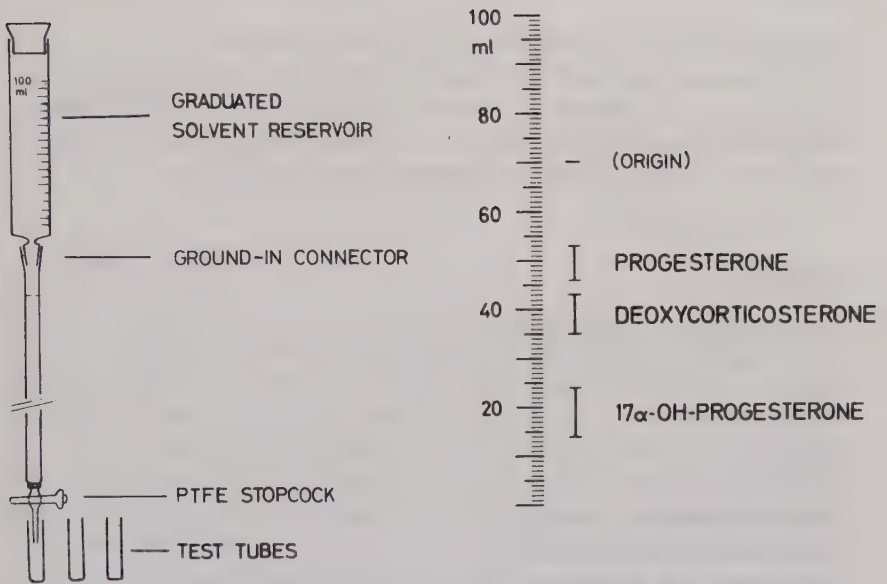


Abb. 5

Diagramm der 40 cm-Säulenchromatographie (LF2)

1.3.3 Chemikalien, Lösungsmittelansätze, Scintillationsflüssigkeiten

Sephadex LH-20-Gel (PHARMACIA, Uppsala, Schweden).

Die Lieferung von Naphtalin und 2,5-Diphenyloxazol (PPO) erfolgte durch die Firma W. ZINSSER, Frankfurt. Durch die Firma MERCK AG, Darmstadt, wurden alle übrigen Chemikalien bezogen. Alle Chemikalien hatten den Reinheitsgrad pro analysi.

Laufmittel 1

2500,0 ml Dichlormethan (98%)

55,0 ml Methanol (2%)

Laufmittel 2

500,0 ml n-Heptan (50%)

500,0 ml Chloroform (50%)

2,5 ml Äthanol (0,25%)

5,0 ml aqua dest. bis zur Sättigung (0,02%)

Das im Überschuß zugegebene Wasser wurde mit einem Scheidetrichter entfernt.

Scintillationsflüssigkeiten

BRAY-sche Lösung (modifiziert)

(für wässrige Lösungen)

20,0 g 2,5-Diphenyloxazol (PPO)

300,0 g Äthylenglykol

500,0 ml Methanol

ad 5000,0 ml Dioxan

Toluol-Scintillator

(für nicht-wässrige Lösungen)

24,0 g PPO

240,0 ml Methanol

ad 5000,0 ml Toluol

1.3.4 Instrumente

Alle Glasmaterialien wurden vor Gebrauch durch Ausglühen bei 500°C steroidfrei gemacht [57]. Die Firma SERVA-TECHNIK, Heidelberg lieferte folgende Geräte: Fraktionssammler (Linear II), Kontrolleinheit (Typ STZ), Programmer, Elutionspumpe (Modell N), PTFE- und Vitonschläuche, Multifitkupplungen. Die Scintillationsmessung in nicht-wässrigen Medien erfolgte in kleinen Polypropylen-Zählfläschchen (16 x 52 mm), die Zählung in wässrigen Medien erfolgte in üblichen Polyäthylen-Zählfläschchen (W. ZINSSER, Frankfurt). Die Probenzählung wurde in einem Flüssigkeitsscintillationsspektrometer Isocap 300 der Firma SEARLE NUCLEAR CHICAGO DIV., Amsterdam, Niederlande durchgeführt.

1.4 Material für den Radioimmunoassay

1.4.1 Chemikalien, Lösungsmittelansätze

Äthanolische Stammlösung der nicht-radioaktiven Steroide in einer Konzentration von 50 mg/100 ml Äthanol und Aufbewahrung bei 4°C.

Dextran T 70, PHARMACIA, Uppsala, Schweden

Humanes Gammaglobulin, KABI, Stockholm, Schweden

Norit A-Kohle, SERVA, Heidelberg

Die folgenden Ansätze erfolgten mit Reagenzien, pro analysi,
der Firma MERCK AG, Darmstadt.

Borat-KCl-Puffer "B" (pH = 7,8, 0,05 m)

6,184 g H_3BO_3

7,456 g KCl

78,0 ml NaOH (0,1 n)

ad 2000,0 ml Aqua bidest.

Gammaglobulin-Puffer "C" 0,06%

300,0 mg Gammaglobulin (Trockensubstanz)

162,5 mg NaN_3

ad 500,0 ml Puffer "B"

Dextran-Kohle-Suspension

0,250 g Dextran T 70

2,5 g Norit A

ad 100,0 ml Puffer "C"

1.4.2 Antikörper

Die Antikörper werden durch Immunisierung von Kaninchen mit
kovalent an Serumalbumin vom Rind gebundenem Antigen gewonnen
(PD Dr. Bidlingmaier, Universitäts-Kinderklinik München). Der

Antikörper für Aldosteron besteht aus Anti-Aldosteron-3-(0-Carboxymethyl)-oxim (CMO) mit einem Titer von 1:10.000 (siehe Tab. VII).

Für E und F wird dasselbe Antiserum, das einen Cortison-21-hemisuccinat-BSA Antikörper von Kaninchen enthält, in den Verdünnungen 1:60.000 und 1:10.000 eingesetzt.

In der Verdünnung von 1:5.000 kommt der aus Anti-11-Desoxycorticosteron-3-CMO-BSA vom Kaninchen bestehende Antikörper zur Anwendung.

Die Antikörper für P und 17-OH-P bestehen aus Anti-11 α -Hydroxy-Progesteron-11 α -Hemisuccinat BSA und Anti-17-Hydroxy-Progesteron-3-CMO-BSA, beide ebenfalls vom Kaninchen. Der im DOC Assay verwendete Antikörper besteht aus 11-Desoxycorticosteron-21-Hemisuccinat-BSA (Prof. Dr. P. Vecsei, Universität Heidelberg) mit einem Titer von 1:10.000.

1.4.3 Instrumente

Radioimmunologische Reaktionen: Einmal-Polystyrol-Röhrchen, CLINIMED GERÄTE GmbH, Langenfeld.

Probeninkubation: Rotary-Evapomix, BUCHLER-INSTRUMENTS DIV., Fort Lee, NJ, U.S.A., austauschbarer Probengestelleinsatz für 90 RIA-Röhrchen.

Kühlzentrifuge RC-2B, I.SORVALL INC., Newton, CT., U.S.A.

Berechnungen und statistische Auswertung: Labor-Computer "pdp-11/10", DIGITAL EQUIPMENTS CORP., Maynard, Mass., U.S.A.

2 Methoden

2.1 Ansatz und Extraktion des Plasmas

Zu jedem Aliquot von 250 - 500 μ l Plasma werden für jedes zu bestimmende Steroidhormon eine bestimmte Menge radioaktiv markierter Tracerhormone (^3H -Progesteron, ^3H -11-Desoxycorticosteron, ^3H -17-Hydroxyprogesteron, ^3H -Corticosteron, ^3H -Aldosteron, ^3H -Cortisol, ^3H -Cortison), die als interner Standard dienen, zugesetzt. Durchschnittliche Aktivität 2000 d.p.m..

Nach Mischung und Gleichgewichtseinstellung erfolgt die zweimalige Extraktion der unkonjugierten Nebennierenrindensteroiden mit Dichlormethan. Der Extrakt wird mit sterilem, destilliertem Wasser gewaschen, nach Zentrifugation bei 4°C erfolgt die Trennung der wässrigen, oberen Phase von der unteren Dichlormethanphase, durch Saugpipettierung. Die in Dichlormethan gelösten Steroidhormone werden unter Stickstoff bei einer Temperatur von 45°C bis zur Trockenheit eingengt.

2.2 Simultane Trennung und Isolierung der Steroide durch Flüssigkeitssäulenchromatographie

In der Flüssigkeitssäulenchromatographie an Sephadex LH-20 in organischen Lösungsmitteln steht eine Methode zur Auftrennung der sich in ihrer chemischen Struktur nur sehr gering unterscheidenden Nebennierenrindensteroiden zur Verfügung, die bei den nur in kleinen Mengen vorhandenen Substraten (ng-, pg-Bereiche) hinreichend exakt und reproduzierbar ist [33, 75, 99, 101]. Die Trennung der Steroide mit einer Flüssigkeitssäulenchromatographie an Sephadex LH-20 Gel beruht auf dem Prinzip der Gelfiltration, dem Effekt der Adsorption (abhängig von der Polarität des Untersuchungsmaterials), dem Effekt der Verteilung (von der Zusammensetzung des Laufmittels aus polaren und unpolaren Bestandteilen abhängig), sowie dem Prinzip von Ionenausschluss und Ionenverzögerung (von der Ionenstärke des Laufmittels abhängig).

Die Plasmaextrakte werden in 0.250 ml Laufmittel gelöst (siehe Kap. 1.3.3), anschließend erfolgt die quantitative Überführung auf die mechanisierte Sephadex LH-20 Chromatographie, bestehend aus acht parallel laufenden 60 cm Säulen (Abb. 4) [101]. Auf diese Weise können Aldosteron, Corticosteron, Cortison und Cortisol vollständig voneinander getrennt werden (Abb. 6). Progesteron, 11-Desoxycorticosteron und 17-OH-Progesteron werden als kombinierte Fraktion gesammelt, und in einem zweiten Chromatographiesystem über 40 cm Sephadex LH-20 Säulen mit Laufmittel 2 (siehe Kap. 1.3.3) vollständig voneinander getrennt. Das zu trennende P + DOC + 17-OHP-Gemisch wird unter Stickstoff vollständig eingeengt, in 0,250 ml Laufmittel gelöst und quantitativ auf die acht 40 cm Säulen der 2. Chromatographie mit Glastuberkulinspritzen aufgetragen. Wie Abb. 5 zeigt, wird die Elution durch Verwendung graduierter Aufsatzzylinder beträchtlich vereinfacht. Das Elutionsmuster der 2. Chromatographie zeigt Abb. 7.

Die sieben isolierten Steroidfraktionen werden bis zur Trockenheit eingeengt, in 2 ml absolutem Aethanol gelöst und anschließend in zwei verschiedene Aliquots geteilt (Tab. V). Zur Bestimmung der internen Wiederfindung wird jeweils ein Aliquot in ein Scintillationsgefäß übergeführt. Anschließend erfolgt die Zählung der Radioaktivität nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuumofen und Zugabe von 150 µl Puffer "C" und 10 ml Bray'scher Scintillationslösung. Das zweite Aliquot wird zur quantitativen Steroidbestimmung im Radioimmunoassay (RIA) benutzt [41, 72, 75, 101, 103].

Tabelle V
Teilungsschema

Steroid	Wiederfindungen (einfach)	Radioimmunoassay (doppelt)
Aldo	400 μ l = 20%**	2 x 750 μ l = 37,5%**
B	400 μ l = 20%	2 x 750 μ l = 37,5%
E	1500 μ l = 75%	2 x 100 μ l = 5 %
F	1500 μ l = 75%	2 x 100 μ l = 5 %
P	750 μ l = 37,5%	2 x 500 μ l = 25 %
DOC	400 μ l = 20%	2 x 750 μ l = 37,5%
17-OHP	400 μ l = 20%	2 x 750 μ l = 37,5%

**Prozent der gesamten Steroidfraktion

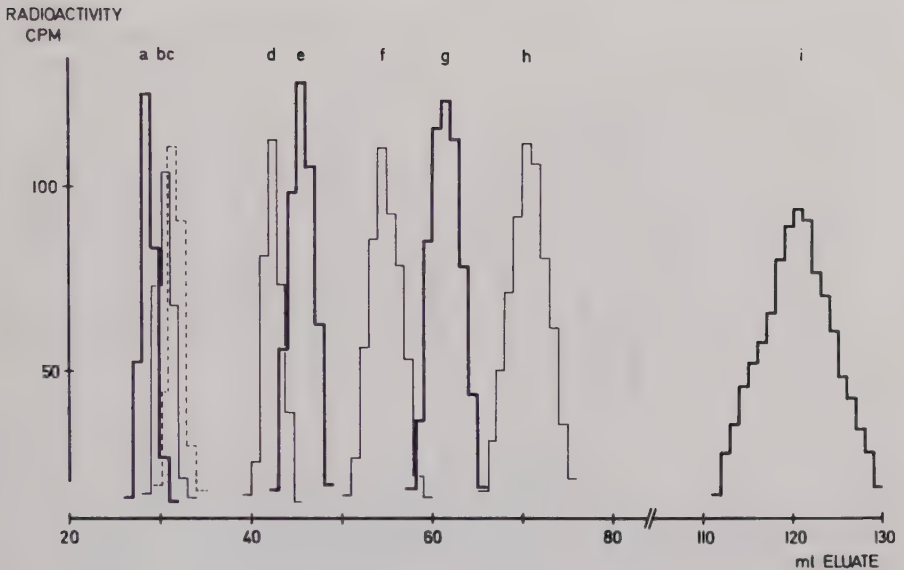


Abb 6

Elutionsmuster tritierter Steroide nach automatischer Chromatographie über 60 cm Sephadex LH-20 Säulen mit Dichlormethan/Methanol = 98/2 (v/v) als Eluens (40 ml/h). Unter der Abszisse sind die Grenzen angegeben innerhalb derer die einzelnen Steroide bzw. Steroidpaare automatisch gesammelt werden.

Eluierte Peaks: (a) Progesteron, (b) 11-Desoxycorticosteron, (c) 17-Hydroxyprogesteron, (d) Testosteron, (e) Corticosteron, (f) 11-Desoxycortisol, (g) Aldosteron, (h) Cortison, (i) Cortisol

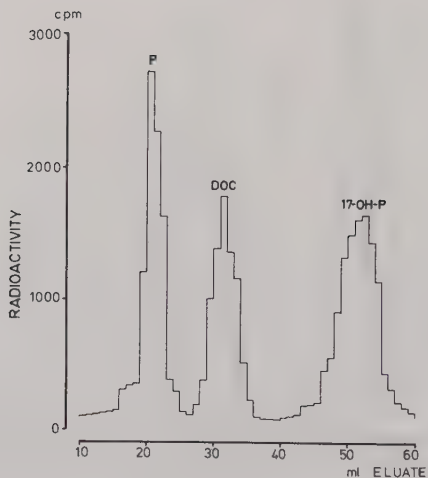


Abb. 7

Elutionsmuster der tritiierten Steroide P, DOC, 17-OHP
über 40 cm Sephadex LH-20 Säulen mit einem wasserge-
sättigten Eluens aus n-Heptan/Chloroform/Äthanol =
50/50/0,25 (v/v)

2.3 Steroid Radioimmunoassay (RIA)

Bei der quantitativen Bestimmung von Steroiden im Radioimmunoassay wird durch die Verwendung eines radioaktiven Tracers die Messung des Sättigungsgrades einer Bindungsreaktion zwischen der zu bestimmenden Substanz und einem spezifischen Antikörper (AK) durchgeführt. Die unbekannten Konzentrationen werden aus den Meßwerten des Bindungsgrades ($\frac{B}{B_0}$) im Vergleich mit im Assay mitgeführter Standards berechnet. Durch Immunisierung von Kaninchen mit gereinigten Steroid-BSA-Komplexen (vgl. 1.4.2) werden spezifische Antikörper hergestellt. Als Tracersubstanzen werden zweifach tritiierte Steroide (Beta-Strahler) verwendet.

2.3.1 Aldosteron (Aldo) Radioimmunoassay (RIA)

Von der in 2 ml absolutem Aethanol gelösten Aldo-Fraktion werden 400 µl (=20%) für die Wiederfindung entnommen und 2 x 750 µl (= 37,5%) für den RIA. Für die Standardkurve werden in einem Vakuumofen bei 45°C Aldosteronmengen von 0, 20, 50, 100, 200, 400 und 800 pg in aethanolischer Lösung völlig abgedampft. Für den 0-Wert erfolgt ein Vierfachansatz, die übrigen Standardwerte werden doppelt angesetzt.

Um unspezifische Blanks, die durch das Säuleneluat möglicherweise in die Steroidfraktionen gelangen, mit zu berücksichtigen, werden bestimmte Mengen der Vorlaufphase der Chromatographie gesammelt, zu Trockenheit eingengt, und in 17,5 ml absolutem Aethanol gelöst. Davon werden 750 µl den die Standardwerte enthaltenden RIA-Röhrchen zugefügt und ebenfalls abgedampft. In die Röhrchen, die die unbekannten Steroidmengen enthalten, sowie in die Standardröhrchen kommen dann 100 µl Gamma-Globulin-Puffer, die ^3H -Aldosteron mit einer Aktivität von 12.000 d.p.m. enthalten und 500 µl Aldosteron-Antiserum. Dabei wird ein Antiserum-

titer von 1:10.000 verwendet, bei dem ca. 40 - 50% Bindung erfolgt.

Die Inkubation erfolgt unter leichtem Schütteln 20 min bei 37°C, anschließend für 2 h bei 4°C in Ruhe. In jedes Röhrchen werden nun 100 µl einer gut durchgemischten Suspension aus mit Dextran beschichteter Aktivkohle in Gamma-Globulin-Puffer pipettiert. Alle Röhrchen werden nach 15 sec horizontalen Schüttelns im Ständer in das Eisbad zurückgestellt. Genau 15 min nach Kohlezugabe erfolgt die Trennung des antikörpergebundenen Steroids vom freien, an die Aktivkohle adsorbierten Steroids, durch Zentrifugation (1500 g x 20 min) bei 4°C. Der Überstand (AK-gebundenes Steroid) wird in die 10 ml Bray-Scintillationsflüssigkeit enthaltenden Scintillationsgefäße dekantiert. Die Zählung der Radioaktivität erfolgt im Flüssigkeitsscintillationszähler mit einem statistischen Fehler von weniger als 2%.

Unter Verwendung einer modifizierten Gausschen Regressionskurve dritter Ordnung für die Reziprokwerte der Standards wird von einem Computer die Standardkurve ermittelt, mit deren Variablen dann die Konzentrationen der unbekannten Proben berechnet werden [112].

2.3.2 Radioimmunoassay von Corticosteron (B), Cortisol (F) und Cortison (E)

Diese RIA's werden grundsätzlich nach dem bereits für Aldosteron beschriebenen Schema durchgeführt. Lediglich bei F und E werden je 750 µl (= 75%) für die Wiederfindung und je 100 µl (= 5%) für den RIA verwendet. Die Werte der Standardkurve liegen bei B zwischen 50 und 2000 pg, bei F zwischen 200 und 5000 pg und bei E zwischen 200 und 2000 pg. Zu den Standards und zu den unbekannten Werten kommen, wie im Aldo-RIA, zur weiteren Reaktion

je 12.000 d.p.m. des entsprechenden tritiierten Steroids und 500 μ l des jeweiligen Antiserums (siehe 1.4.2). Der weitere Ablauf erfolgt wie beim Aldo-RIA beschrieben.

2.3.3 Radioimmunoassay von Progesteron (P), 17-Hydroxy-Progesteron (17-OHP) und 11-Desoxycorticosteron (DOC)

Die in Aethanol gelöste P-Fraktion aus der zweiten Chromatographie wird in 750 μ l (= 37,5%) für die Wiederfindung und in 500 μ l (= 25%) für den RIA geteilt. Je 400 μ l (= 20%) für die Wiederfindung und je 2 x 750 μ l (= 75%) für RIA werden für 17-OHP und DOC verwendet. Die Konzentrationen der Standardkurven liegen zwischen 50 und 6000 pg bei 17-OHP und DOC. Der Assay erfolgt nun mit den jeweiligen tritiierten Steroiden (12.000 d.p.m.) und mit 500 μ l des jeweiligen Antiserums (siehe 1.4.2).

Im Gegensatz zu den übrigen Steroiden beträgt die Inkubationszeit bei 37°C für die Steroide P, 17-OHP und DOC eine Stunde, der weitere Assay läuft wie bereits beschrieben ab.

Eine schematische Darstellung der Steroidanalyse ergibt Tabelle VI.

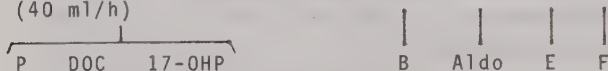
Tabelle VI

Schematische Darstellung (Flowsheet) der Multisteroidbestimmung
Plasmaansatz und Extraktion

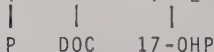
1. 0.5 - 1,0 ml Plasma + 8 x 2000 d.p.m. ^3H -Steroid (int. Standard)
2. Zweimalige Extraktion mit je 5 ml CH_2Cl_2 (p.a., 40°C)
3. Mit 3 ml destilliertem H_2O waschen
4. Unter leichtem N_2 -Strom völlig einengen
5. Lösung in 250 μl CH_2Cl_2 : MeOH (98:2 v/v)

Trennung der Steroide

6. Mechanisierte Mehrfach-Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH, 98:2 v/v) an Sephadex LH-20 (60 x 1 cm) mit konstanter Elution (40 ml/h)



7. 2. LH-20 Chromatographie (40 x 1 cm) mit n-Heptan: CHCl_3 : AeOH (50:50:0,25) H_2O gesättigt



8. Aufteilung der 8 in Aethanol gelösten Steroidfraktionen

Je 2 Aliquots in Scintillationsfläschchen zur Zählung der Wiederfindungsrate

Je 2 Aliquots in Polystyrolröhrchen für den Radioimmunoassay

Radioimmunoassay

9. RIA-Fraktion mit unbekannter Steroidmenge vollständig einengen
Fraktionen der Standardkurven
+ 100 μl ^3H -Steroid (5000 d.p.m.)
+ 500 μl des in Gamma-Globulin-Puffer gelösten Antiserums
10. Inkubation unter Schütteln für 20 min bei 37°C und in Ruhe im Eisbad für 1 h
11. Zugabe von 100 μl dextranbeschichteter Aktivkohle, kurzes Schütteln, 15 min bei 40°C inkubieren
12. Zentrifugation bei 40°C (1500 g, 20 min)
13. Dekantieren des Oberstandes in Scintillationsfläschchen (10 ml Bray's Lösung)
14. Zählung der Aktivitäten im Flüssigkeitsscintillationszähler bis 10.000 counts pro Röhrchen
15. Computer-unterstützte Berechnung der Standardkurven (modifizierte Gaussche Regressionskurve 3. Ordnung) zur Ermittlung der Menge unbekannten Steroids pro RIA-Röhrchen, sowie Berechnung von ng Steroid/ml Plasma unter Verwendung der individuellen Wiederfindungsraten.

3. Beurteilung der Multisteroid-Bestimmungsmethode

3.1 Spezifität

Die nach ABRAHAM [1] berechneten prozentualen Kreuzreaktionen zwischen den jeweiligen Antikörpern und anderen wesentlichen Plasmasteroiden sind in Tab. VII aufgeführt. Interferenzen zwischen Steroiden können bei Androstendion und Progesteron auftreten, da sie nahezu gleiche Elutionsvolumina besitzen (Abb. 6), sowie Testosteron, von dem 10 - 15% mit der Corticosteron-Fraktion eluiert werden (Abb. 6). In beiden Fällen ergeben sich im RIA jedoch tolerable Kreuzreaktionen von 0,02 bzw. 4,3%.

Auf den 60 cm-Säulen überlappen sich die Elutionspeaks von Pregnenolon und 17-Hydroxyprogesteron, auf den 40 cm-Säulen der 2. Chromatographie erfolgt dann jedoch eine wesentlich bessere Auftrennung. Die Kreuzreaktion des 17-OHP-Antikörpers mit Pregnenolon beträgt zudem nur 0,3%, es kommt somit nicht zu signifikanten Interferenzen im 17-OHP-RIA durch Pregnenolon. Im Aldo-RIA zeigt sich eine Kreuzreaktion von 0,12% mit 18-OH-Corticosteron; dieses Mineralocorticoid überlappt den Aldo-Peak um etwa 35%. Eine ausreichend spezifische Bestimmung von Aldosteron ist somit auch unter pathologischen Bedingungen möglich.

Andere Steroide (11-Dehydrocorticosteron, Dehydroepiandrosteron, 20α und 20β -Hydroxypregnenolon) zeigen entweder keine Überlappung mit den gesammelten Steroidfraktionen, oder ergeben keine wesentlichen Kreuzreaktionen in den RIAs der hier bestimmten Steroide [103].

3.2 Empfindlichkeit und Leerwerte (Blanks)

Die Empfindlichkeit der Standardkurven ist durch die geringste Steroidmenge, die sich signifikant von Null unterscheidet, definiert [1]. Diese untere Grenze variiert zwischen 4,7 pg (Aldo)

und 11,0 pg (E) pro Assayröhrchen (Tab. VIII).

Zur Bestimmung der sog. Methodenblanks wurden alle Arbeitsvorgänge mit 1 ml Wasser oder steroidfreiem Plasma-Leerwert durchgeführt, dabei fanden sich Werte, die unter oder in Höhe (B) der Empfindlichkeit ihrer jeweiligen Standardkurve lagen. Eine Beeinflussung der Meßergebnisse durch Blanks ist somit ausgeschlossen. Zwischen Wasser- und Plasma-Blanks konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden.

Die Empfindlichkeit, d.h. die untere Nachweisgrenze der Gesamtbestimmung von P, DOC, 17-OHP, Aldo, E und F wurden aus der Empfindlichkeit der Standardkurven, derjenigen von B aus der doppelten Standardabweichung des Blank-Wertes berechnet, unter Verwendung der durchschnittlichen Wiederfindungsraten (%) und der im Teilungsschema (Tab. V) angegebenen im RIA eingesetzten Menge (%).

Tabelle VII

Kreuzreaktionen (in Prozent) einiger wichtiger Plasmasteroide mit im RIA verwendeten Antikörpern.

Angegeben ist die Position der Konjugation mit Rinderserum-albumin am Steroidmolekül (C-11 etc.), Tracerbindung ca. 50%

	Anti-P C-11	Anti-DGC C-21	Anti-17-OHP C-3	Anti-B C-3	Anti-S C-21	Anti-A C-3	Anti-E C-21	Anti-F C-21
Progesteron	100 000	54,30	12,10	100 000	41,60	0,15	35,90	10,60
11-Desoxycorti- costeron	1,36	100 000	0,11	100 000	32,10	0,13	29,20	32,10
17-OH-Prog.	0,07	1,90	100 000	14,80	14,00	0,05	7,80	19,50
Corticosteron	0,92	3,40	0,10	100 000	0,44	0,35	0,91	10,90
11-Desoxycortisol	1,22	0,80	2,00	7,70	100 000	0,08	71,80	46,30
Aldosteron	<0,01	0,27	<0,10	<0,10	3,40	100 000	3,50	3,20
Cortison	<0,01	<0,10	<0,10	40,80	86,40	0,10	100 000	96,50
Cortisol	<0,01	<0,10	<0,10	5,90	3,40	0,19	13,30	100 000
Androstendion	0,02	4,20	<0,10	1,70	2,10	0,07	1,60	2,40
Testosteron	0,05	8,30	<0,10	4,30	6,70	0,11	2,80	3,10
Östradiol	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,10
Titer	15 000	10 000	15 000	5 000	30 000	10 000	60 000	10 000

Tabelle VIII

Empfindlichkeit und Blank-Werte

Steroid	Empfindlichkeit der Standardkurve (pg)	Blanks aus 1 ml H ₂ O oder steroidfreies Plasma	Empfindlichkeit der Gesamtbestimmung (ng/ml)
P	5,7	3,6 $\pm$ 8,6	0,033
DOC	5,6	3,4 $\pm$ 6,8	0,027
17-OHP	5,3	3,9 $\pm$ 6,4	0,027
B	10,0	11,4 $\pm$ 13,8	0,128
Aldo	4,7	0,7 $\pm$ 0,7	0,019
E	11,0	3,3 $\pm$ 6,7	0,368
F	8,8	7,5 $\pm$ 11,1	0,312

3.3 Genauigkeit

Es wurde der Steroidgehalt von 18 Plasmaproben aus einem Plasma-Pool einzeln in 3 verschiedenen Chromatographieläufen gemessen. In jedem Lauf erfolgte die Analyse von 6 Plasmaproben nach parallel durchgeführter Extraktion, anschließend der Radioimmunoassay. Die Variationskoeffizienten innerhalb der einzelnen Assays und zwischen den einzelnen Assays ergaben für jedes der 7 Plasmasteroide folgende Werte: P 10,8 und 14,3%, DOC 11,2 und 14,4%, 17-OHP 6,9 und 12,3%, B 7,7 und 16,3%, Aldo 10,7 und 13,3%, E 14,5 und 16,3%, F 10,0 und 11,9%.

3.4 Richtigkeit

In schrittweise zunehmenden Mengen wurden die jeweiligen Steroide in physiologischen Konzentrationen zu Gamma-Globulin-Puffer oder steroidfreiem Plasma (1 ml) zugesetzt und dann dem ganzen Analysengang unterzogen. Die Richtigkeit wurde weiterhin durch Messungen von Steroidkonzentrationen aus unterschiedlichen Proben volumina eines normalen weiblichen Plasma-Pools getestet. Diese Bestimmungen wurden wiederholt durchgeführt. Die gefundenen Steroidkonzentrationen wurden in Relation zu den eingesetzten Steroidmengen bzw. zu den verschiedenen Proben volumina gebracht und ergaben bei Prüfung mit der linearen Regression Korrelationskoeffizienten zwischen 0,9975 und 0,9999.

3.5. Praktikabilität

Einige Schritte des Analysenganges wurden vereinfacht. Es wurde in der Extraktionsphase auf das Waschen mit HCl und NaOH verzichtet [16]. Die Entwicklung der teilautomatisierten Sephadex

LH-20 Multisäulenchromatographie [38, 41, 101] zur simultanen Trennung der sieben Steroide und ein standardisierter Ablauf des Radioimmunoassays [97] ermöglichten eine weniger personalintensive Durchführung der Bestimmungen.

4. Statistische Prüfung der Meßergebnisse

- Nach Berechnung des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung, der Varianz, des Variationskoeffizienten und der Standardabweichung des Mittelwertes wurden die einzelnen Stichproben auf Normalverteilung und Varianzgleichheit (F-Test) geprüft.
- Wenn Normalverteilung und Varianzgleichheit vorlagen, wurden die Differenzen der Mittelwerte zweier Stichprobenkollektive mit parametrischen Signifikanztests geprüft: t-Test nach Student für verbundene und unverbundene Daten. Bei fehlenden Voraussetzungen für den t-Test wurden parameterfreie Signifikanztests angewandt: Rangvorzeichentest nach Wilcoxon bei verbundenen Stichproben und Wilcoxon, Mann und Whitney Test (U-Test) bei verbundenen Stichproben.
- Differenzen der Mittelwerte von mehr als zwei abhängigen Stichprobenkollektiven wurden mit der Rangvarianzanalyse nach Friedman und bei Ablehnung der Nullhypothese mit dem Wilcoxon-Wilcox Test (multiple Vergleiche zwischen verbundenen Proben) untersucht.
- Die Korrelationen zwischen zwei verschiedenen Parametern wurde durch lineare Regressionsanalyse ermittelt [39, 67, 128, 129].

C Ergebnisse

1. Progesteron (P)

Abbildung 10 zeigt die Einzel- und Mittelwerte der Plasmakonzentrationen von Progesteron der 12 Mütter und der Nabelvenen ihrer Neugeborenen. Progesteron wurde in der Nabelvene in wesentlich höheren Konzentrationen als im mütterlichen Plasma gemessen (Tab. IX, Abb. 8). Eine Ausnahme bildete das Paar Nr. 8, hier übertraf die mütterliche P-Konzentration (298 ng/ml) die der Nabelvene (264 ng/ml). Mutter Nr. 8 wies bei der längsten Eröffnungsperiode und geringsten Wehenstärke Tab. IV) die höchsten gemessenen P-Werte auf. Der mittlere P-Wert von $119,6 \pm 24,7$ (SEM) ng/ml der Mütter war 2,3 mal niedriger als derjenige in der Nabelvene (271 ± 53 ng/ml). Dieser Gradient (Abb. 8) war statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$). Beim Vergleich der Nabelschnurkonzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht der Neugeborenen ergaben sich bei den männlichen Neugeborenen signifikant ($p < 0,05$) höhere P-Werte als bei den weiblichen Neugeborenen: $36,3 \pm 82,1$ ng/ml (m) bzw. $178 \pm 46,6$ ng/ml (w). Eine positive signifikante Korrelation ($p < 0,05$, $r = 0,682$) bestand zwischen den Placentagewichten und den P-Konzentrationen der Nabelvenen (Tab. IV, Tab. IX). Zwischen Placentagewichten und mütterlichen P-Werten oder zwischen fetalen- und mütterlichen P-Konzentrationen konnte jedoch keine Korrelation nachgewiesen werden. Ein Vergleich der mütterlichen Parität sowohl mit dem mütterlichen als auch mit den umbilicovenösen P-Spiegeln ergab keine signifikanten Korrelationen.

Der postnatale Verlauf der Plasmakonzentrationen von Progesteron ist in Abb. 11 longitudinal dargestellt.

Auf der Ordinate sind die Konzentrationen logarithmisch aufgetragen. Es erfolgte ein schneller Abfall von P von einem mittleren Nabelschnurspiegel von 271 ± 53 ng/ml um fast drei Größenordnungen auf $0,50 \pm 0,12$ ng/ml am 7. Tag (Abb. 11). Die erste Ableitung dieser Eliminationskurve ergab somit nahezu eine Gerade (Abb. 12).

Zwischen der mittleren P-Konzentration in der Nabelschnur einerseits und den 6, 12 und 24 h, sowie 4 und 7 d post partum abgenommenen Werten andererseits, bestanden bei Prüfung durch die Rangvarianzanalyse nach Friedman jeweils signifikante Unterschiede (Tab. XVI). Ein signifikanter Konzentrationsabfall des Plasma-Progesterons fand zwischen 2 und 24 h, 2 h und 4 d, sowie 2 h und 7 d nach Geburt statt, ebenso zwischen 4 h und 4 bzw. 7 d, und zwischen 6 h und 7 d (Tab. XVI). 24 h nach Geburt war der Progesteronspiegel noch signifikant höher als am 4. postpartalen Tag. Über den gesamten Beobachtungszeitraum (NV - 7 d) bestanden signifikante Korrelationen zwischen den Mittelwertskurven von P und DOC ($p < 0,05$, $r = 0,765$) sowie von P und 17-OHP ($p < 0,001$, $r = 0,98$) (Abb. 11).

Tabelle IX

Meßergebnisse (ng/ml) Progesteron

Nr.	MU	NV	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	4 d	7 d
1	49,2	81,0	36,0	33,0	31,4	23,0	13,0	0,78	0,34
2	66,88	330,6	43,8	38,8	21,6	7,8	6,9	0,34	0,34
3	251,2	326,8	27,8	307,4	137,1	44,2	14,7	0,82	0,34
4	51,7	77,5	48,0	29,3	23,0	19,3	13,6	0,52	0,34
5	56,1	74,4	57,4	42,0	33,5	18,0	5,9	0,41	
6	49,4	111,3	45,7	35,0	28,5	19,0	8,8	0,33	
7	117,3	482,5	100,0	36,0	20,8	14,6	2,8	1,5	
8	297,9	264,1	58,3	44,0	34,5	18,1	10,2	0,34	0,34
9	157,1	242,5	102,8	92,0	82,1	32,8	42,0	3,44	0,69
10	188,5	621,9	64,3	59,5	58,2	36,5	10,8	0,94	0,95
11	68,3	480,0	69,7	69,3	58,0	35,0	12,2	1,3	1,0
12	82,1	156,4	34,1	30,0	27,0	30,5	8,9	0,34	0,65
$\bar{x}$	119,6	270,8	57,3	68,0	46,3	24	12,5	0,88	0,5
SD	85,6	183,4	24	77,7	34,1	10,6	9,9	0,92	0,35
SEM	24,7	52,9	6,9	11,4	9,8	3,06	2,86	0,26	0,12
$\bar{x}(m)$	126,1	363,2	57	89,5	54,9	28,3	9,7	0,86	0,74
SD	78,5	201,2	26,7	107,8	43,4	11,8	4,0	0,5	0,3
SEM	32,0	82,1							
$\bar{x}(w)$	113,1	178,4	57,7	46,4	37,7	19,8	15,3	0,9	0,3
SD	99,3	114,1	23,6	23,0	22,4	8,1	13,5	1,26	0,28
SEM	40,5	46,6							

Tabelle IX
Fortsetzung

MU peripheres venöses Blut der Mutter
NV Nabelvenenblut sub partu
2 h usw. Zeitangaben der weiteren Blutentnahmen
 $\bar{x}$ Mittelwerte
SD Standardabweichung
SEM Standardfehler des Mittelwerts
m männliche Säuglinge
w weibliche Säuglinge

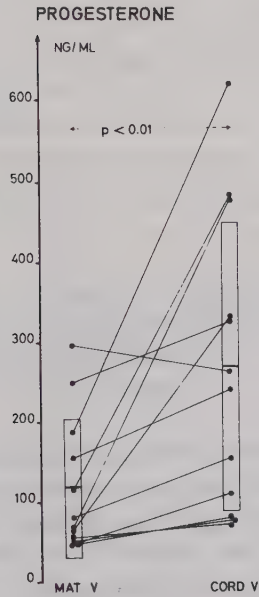


Abb. 8

Plasmakonzentrationen von Progesteron, in mütterlichem peripheren Venenblut (MAT V) und zugehörigem Nabelvenenblut (CORD V) nach spontaner vaginaler Entbindung. Die Säulen und ihre Mittellinien geben die Mittelwerte $\pm$ 1 SEM an.

2. 17-OH-Progesteron (17-OHP)

Abbildung 9 sowie Tabelle X zeigen die Einzelwerte und Mittelwerte der Plasmakonzentrationen von 17-OHP der Mütter und der Nabelvenen. In der Nabelschnur wurden, wie auch schon bei Progesteron (siehe 1.), bedeutend höhere 17-OHP-Konzentrationen gefunden als im mütterlichen Plasma (Abb. 9). Der statistisch hochsignifikante ($p < 0,01$) MAT-NV-Gradient betrug im Mittel 1:3. Zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen ergab sich im Nabelvenenblut der mittlere 17-OHP-Plasmaspiegel: $43,8 \pm 7,4$ (SEM) ng/ml bei den männlichen, $21,4 \pm 3,5$ ng/ml bei den weiblichen Feten.

Die Mütter männlicher Neugeborener zeigten im Mittel doppelt so hohe 17-OHP-Werte ($14,4 \pm 4,0$ ng/ml) wie die Mütter, die weibliche Kinder gebären ($7,7 \pm 2,0$ ng/ml); für diesen Geschlechtsunterschied bestand statistisch jedoch keine Signifikanz.

Zwischen den individuellen 17-OHP-Konzentrationen der Mütter und der Nabelvenen bestand eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,01$, $r = 0,744$). Eine signifikante Beziehung zwischen Plazentagewichten einerseits und mütterlichen 17-OHP-Werten oder Nabelschnurwerten andererseits konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

In Abb. 11 ist die mittlere Verlaufskurve der postnatalen 17-OHP-Plasmakonzentrationen bei den 12 untersuchten Neugeborenen dargestellt. In den ersten 24 h ergab sich ein nahezu paralleler Verlauf der Eliminationskurven von 17-OHP und P; beide Steroide waren entsprechend hochsignifikant untereinander korreliert ($r = 0,98$, $p < 0,001$).

Die sich verdoppelnden Halbwertszeiten der 17-OHP-Plasmaspiegel zwischen den jeweiligen Meßpunkten (Abb. 11, 12) waren geringfügig kürzer als bei P. Von einem mittleren Nabelschnurwert von

$32,9 \pm 5,1$ ng/ml verringerte sich die 17-OPH-Konzentration in den ersten 4 Lebenstagen um das Vierzigfache ($p < 0,01$), sie sank über $3,98 \pm 0,9$ ng/ml nach 6 h, $1,99 \pm 0,37$ ng/ml nach 12 h und $0,94 \pm 0,16$ ng/ml nach 24 h auf den niedrigsten gemessenen Wert von $0,79 \pm 0,9$ ng/ml nach 4 d, um dann bis zum 7. Lebenstag erneut auf $1,24 \pm 0,2$ ng/ml anzusteigen. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen dem 2 h- oder dem 4 h-Wert und dem 24 h-Wert, sowie zwischen dem 24 h-Wert und dem 4 d- bzw. dem 7 d-Wert (Tab. XVI).

Eine signifikante Korrelation konnte zwischen den individuellen Nabelvenen-Werten und den 2 h-Werten post partum nachgewiesen werden ($r = 0,533$, $p < 0,05$). Signifikante geschlechtsspezifische Konzentrationsunterschiede von 17-OHP bestanden ab der 2. Stunde nach Geburt nicht mehr, obwohl, wie bereits beim Progesteron beschrieben, allgemein bei den männlichen Neugeborenen höhere Werte gemessen wurden.

Tabelle X

Meßergebnisse (ng/ml) 17-Hydroxyprogesteron

Nr.	MU	NV	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	4 d	7 d
1	3,4	8,9	4,0	2,9	2,1	1,7	1,1	1,2	1,3
2	3,3	18,5	1,6	1,7	1,7	0,97	0,04	1,0	0,13
3	14,5	61,0	21,1	19,2	11,1	4,3	1,7	0,94	0,91
4	5,8	26,5	12,5	6,2	4,3	1,2	1,0	1,1	1,6
5	7,1	24,0	6,0	4,2	3,0	1,8	0,6	0,36	
6	8,4	16,6	5,3	3,5	2,2	1,5	0,71	1,1	
7	8,3	35,6	8,0	2,8	1,9	2,4	0,66	0,68	
8	16,1	19,1	4,7	4,0	3,4	2,1	1,1	0,8	1,3
9	10,8	34,4	23,1	10,0	4,7	1,9	1,4	0,39	2,1
10	22,8	51,9	5,2	3,8	2,1	1,0	0,8	0,44	0,93
11	3,2	34,4	2,5	2,3	1,9	1,2	0,69	0,42	0,93
12	29,1	63,5	12,3	11,0	9,4	5,0	2,0	1,1	1,3
$\bar{x}$	11,0	32,9	8,86	5,95	3,98	1,99	0,94	0,79	1,24
SD	8,2	17,7	7,0	5,1	3,1	1,3	0,57	0,32	0,6
SEM	2,4	5,1	2,0	1,5	0,9	0,37	0,16	0,09	0,20
$\bar{x}(m)$	14,4	43,8	9,1	7,1	4,9	2,6	1,1	0,77	1,2
SD	9,8	18,1	6,8	6,7	4,4	1,7	0,6	0,3	0,45
SEM	4,0	7,4							
$\bar{x}(w)$	7,7	21,4	8,7	4,8	3,2	1,6	0,75	0,81	1,3
SD	4,9	8,6	8,0	2,9	1,2	0,44	0,53	0,36	0,74
SEM	2,0	3,5							

Zeichenerklärung siehe Tab. IX

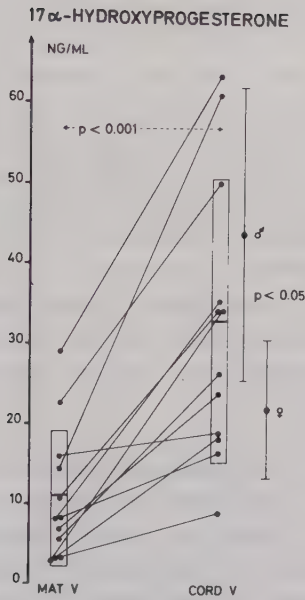


Abb. 9

Plasmakonzentrationen von 17-OH-Progesteron bei der Geburt. Gegenüberstellung der Werte aus mütterlicher Vene und Nabelvene nach spontaner vaginaler Entbindung.

Zeichenerklärung siehe Abb. 10.

3. 11-Desoxycorticosteron (DOC)

Die mittlere Nabelvenenkonzentration des Mineralocorticoids 11-Desoxycorticosteron war etwa zweimal höher als im mütterlichen peripheren venösen Plasma, mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0,001$ im t-Test nach Student (MAT: $2,93 \pm 0,58$ (SEM) ng/ml, NV: $6,25 \pm 0,86$ ng/ml) (Tab. XI, Abb. 10). Der individuelle Vergleich der materno-fetalen Gradienten zeigte bei Paar 8 abweichend einen niedrigeren Nabelvenenwert ($4,53$ ng/ml) als bei der Mutter ($5,94$ ng/ml). Ein ähnliches inverses Verhalten konnte bei diesem Paar bereits bei den Progesteronkonzentrationen von Mutter und Nabelvene beobachtet werden (Abb. 10, Abb. 8). Zwischen mütterlichen und Nabelvenen-DOC-Spiegeln bestand eine signifikante Korrelation ($r = 0,530$, $p < 0,05$), nach Vernachlässigung des Paares 8 mit zunehmendem Korrelationskoeffizienten ($r = 0,703$, $p < 0,05$).

Nach der Geburt fielen die Plasma-DOC-Werte von einer mittleren Nabelvenenkonzentration von $6,25 \pm 0,86$ ng/ml um den Faktor 5,3 auf einen mittleren 12 h Wert von $1,18 \pm 0,26$ ng/ml ($p < 0,01$) (Tab. XI, Abb. 11). Nach Erreichen eines Plateaus zwischen 12 h und 24 h post partum, sank die mittlere DOC-Konzentration signifikant ($p < 0,01$) auf $0,134 \pm 0,075$ ng/ml am 4. Tag und $0,105 \pm 0,076$ ng/ml am 7. Tag ab, was etwa 1/50 bis 1/60 ihrer Nabelvenenkonzentration entsprach.

Die durchschnittlichen Halbwertszeiten von DOC im peripheren Plasma der Neugeborenen betrugen zwischen der 4. und 12. Lebensstunde 4,5 h und zwischen dem 1. und 4. Tag 24 h (Abb. 11). Es bestanden signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den DOC-Werten von Stunde 0, 2 oder 4 und den Werten der Stunden 12 oder 24 sowie der Tage 4 oder 7 (Tab. XVI). Noch 6 h nach Geburt konnten signifikant höhere DOC-Konzentrationen als am 4. oder 7. Tag ge-

messen werden. Die individuellen DOC-Werte am Ende der 2. postpartalen Stunde korrelierten signifikant mit den entsprechenden Werten in der Nabelschnur ($r = 0,766$, $p < 0,01$) oder den entsprechenden mütterlichen Plasma-DOC-Werten ($r = 0,852$, $p < 0,001$) (Tab. XI).

Beim Vergleich der Mittelwertskurven von DOC und P zeigte sich eine signifikante Korrelation ($r = 0,766$, $p < 0,05$) während des ganzen Untersuchungszeitraumes, d.h. von den mütterlichen Werten bei Geburt bis zu den Werten der Neugeborenen am 7. Tag (Abb. 11, Tab. XVI).

Tabelle XI

Meßergebnisse (ng/ml) 11-Desoxycorticosteron

Nr.	MU	NV	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	4 d	7 d
1	1,33	4,6	4,42	3,2	2,43	1,7	0,88	0,37	0,07
2	2,85	4,71	1,52	5,48	3,16	0	0	0	0
3	7,1	12,82	18,74	15,37	8,42	1,22	1,24	0	0
4	1,24	4,67	3,6	3,04	2,2	0,71	0,2	0,02	0,11
5	2,51	7,11	6,91	3,7	2,1	2,7	4,7	0,17	
6	1,09	4,8	2,39	2,6	2,22	1,35	0,56	0,072	
7	1,52	2,61	1,7	1,1	0,79	0,42	0,17	0	
8	5,94	4,53	7,38	6,2	5,43	2,41	2,5	0,88	0,70
9	2,03	9,13	3,31	2,9	2,54	0,10	1,9	0	0
10	2,97	3,1	2,17	1,35	0,81	0,7	0,70	0	0
11	1,46	8,16	2,65	2,2	1,7	8,0	0,63	0,09	0,05
12	5,16	8,83	11,14	6,6	3,85	1,75	0,49	0	0
$\bar{x}$	2,93	6,25	5,5	4,47	2,97	1,18	1,16	0,134	0,10
SD	2,0	2,98	5,0	3,85	2,13	0,89	1,33	0,26	0,23
SEM	0,85	0,86	1,44	1,11	0,61	0,26	0,38	0,075	0,07

Zeichenerklärung siehe Tab. IX

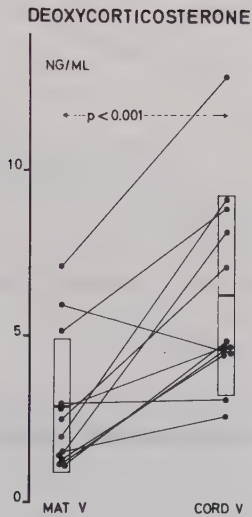


Abb. 10

Plasmakonzentrationen von 11-Desoxycorticosteron bei der Geburt, Gegenüberstellung der Werte aus mütterlicher Vene und Nabelvene nach spontaner vaginaler Entbindung. Die Säulen stellen die Mittelwerte ± 1 SEM dar.

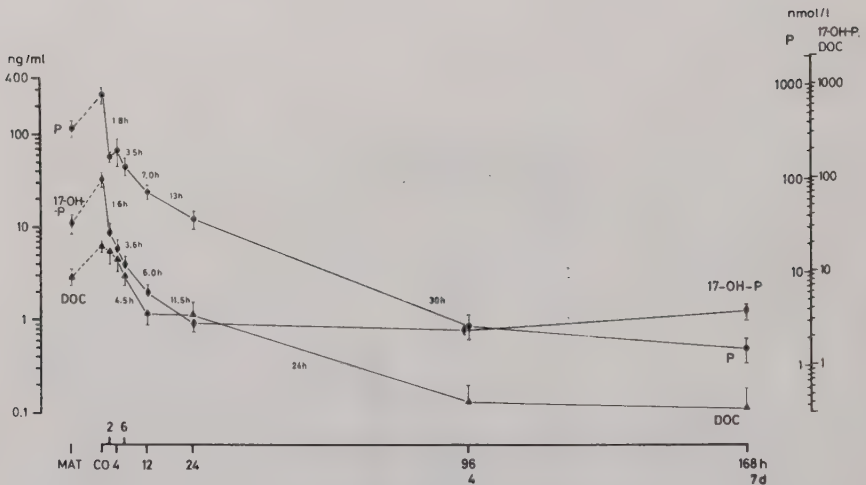


Abb. 11

Mittlere Plasmakonzentrationen ($\text{ng/ml} \pm 1 \text{ SEM}$) von Progesteron, 17-OH-Progesteron und 11-Desoxycorticosteron von 12 Neugeborenen, Longitudinalmessung von Geburt (CO = Nabelvene) bis zum 7. Lebens- tag. Die Mittelwerte der venösen mütterlichen Steroidkonzentra- tionen sind zum Vergleich ebenfalls mit eingezeichnet (MAT). Auf der Ordinate sind die Meßergebnisse logarithmisch aufgetragen. Die Stundenangaben entlang der drei Eliminationskurven entspre- chen den Halbwertszeiten der Steroide zwischen zwei benachbarten Meßpunkten.

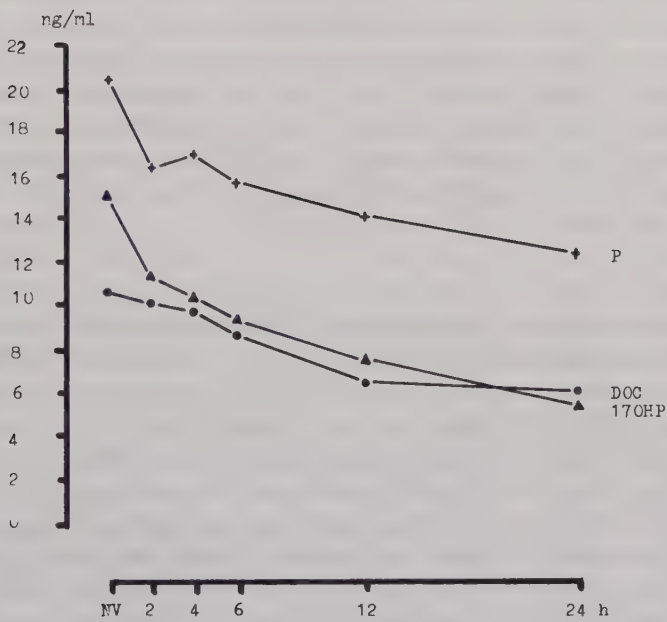


Abb. 12

Eliminationskurven von Progesteron (+), 11-Desoxycorticosteron (●) und 17-Hydroxy-Progesteron (▲). Die Mittelwerte der Steroidkonzentrationen sind auf der Ordinate nach zweimaliger Differenzierung linear aufgetragen.

4. Aldosteron (Aldo)

Beim Aldosteron, dem wichtigsten Mineralocorticoid ergaben sich in der Nabelvene ebenso wie bei DOC, signifikant ($p < 0,01$) höhere Plasmaspiegel ($2,11 \pm 0,25$ (SEM) ng/ml) als bei der Mutter ($1,03 \pm 0,14$ ng/ml), die Werte sind in Tab. XII angegeben. Zwischen diesen Einzelwerten bestand eine hochsignifikante Korrelation ($r = 0,761$, $p < 0,01$) (Abb. 13). Der individuelle Vergleich der mütterlichen Aldosteron- und Progesteronwerte ergaben hingegen keine signifikante Korrelation. Die Plasmakonzentrationen von Aldosteron in Nabelvene und peripherer Vene der Mutter sind in Abb. 13 dargestellt.

Im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Steroiden kam es unmittelbar postpartal zu einem Anstieg der durchschnittlichen Aldosteronkonzentration um das 1,8-fache (statistisch jedoch nicht signifikant; $p < 0,10$), von $2,11 \pm 0,25$ ng/ml in der Nabelvene auf $3,73 \pm 0,95$ ng/ml 4 h nach Geburt (Abb. 14). Eine signifikante Korrelation bestand zwischen den einzelnen Aldosteronwerten der Mütter und den 2 h Werten der Neugeborenen ($r = 0,516$, $p < 0,05$). Ein verhältnismäßig konstanter mittlerer Aldosteronspiegel von etwa 3,5 ng/ml konnte im Zeitraum zwischen 4 und 24 h nach Geburt beobachtet werden (Abb. 14). Auf dieses Plateau folgte dann ein schneller Abfall bis zum 7. Lebenstag auf $1,35 \pm 0,38$ ng/ml, wobei dieser Wert signifikant niedriger war als jene Aldosteronspiegel, die zwischen 2 und 24 h Lebensalter ermittelt wurden (Tab. XVI).

Tabelle XII

Meßergebnisse (ng/ml) Aldosteron

Nr.	MU	NV	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	4 d	7 d
1	0,482	0,906	1,41	1,25	1,06	1,25	1,73	1,52	0,66
2	1,34	3,51	3,86	5,28	4,45	3,15	3,17	1,93	1,49
3	1,04	3,25	8,51	12,67	7,65	5,12	2,58	2,7	2,11
4	0,943	1,89	2,1	2,24	2,4	2,65	3,95	1,01	0,453
5	0,889	1,87	1,44	1,2	1,06	1,3	2,2	1,56	
6	0,56	1,67	1,93	1,8	1,68	1,65	1,58	3,22	
7	0,565	0,977	1,2	1,4	1,71	2,51	1,35	1,36	
8	1,54	2,62	4,95	5,4	5,76	9,3	4,84	1,82	4,47
9	2,01	2,62	3,47	3,8	4,28	3,44	9,5	3,22	1,34
10	0,655	1,59	1,29	1,46	1,59	1,42	3,06	2,51	0,661
11	0,712	1,49	1,94	2,43	2,25	1,5	1,34	0,616	0,345
12	1,64	3,02	4,29	5,8	7,78	5,8	5,53	4,0	0,68
$\bar{x}$	1,03	2,11	3,0	3,73	3,47	3,25	3,4	2,12	1,35
s	0,49	0,87	2,15	3,3	2,46	2,41	2,3	1,0	1,3
SEM	0,14	0,25	0,62	0,95	0,71	0,7	0,66	0,3	0,38

Zeichenerklärung siehe Tab. IX

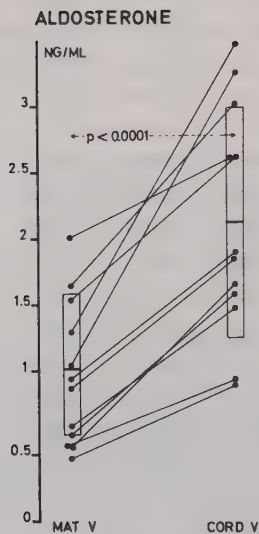


Abb. 13

Plasmakonzentrationen von Aldosteron bei der Geburt. Gegenüberstellung der Werte aus mütterlicher Vene und Nabelvene nach spontaner vaginaler Entbindung. Die Säulen stellen die Mittelwerte $\pm$ 1 SEM dar.

5. Elektrolyte: Natrium (Na^+), Kalium (K^+)

Die mittleren Konzentrationen der beiden Elektrolyte Na^+ und K^+ fielen von $144,8 \pm 4,3$ (SEM) bzw. $4,9 \pm 0,27$ mmol/l im Nabelvenenplasma nach 4 h leicht ab auf $134,3 \pm 6,5$ bzw. $4,5 \pm 0,37$ mmol/l. In den folgenden 2 h kam es dann zu einem Wiederanstieg der Na^+ - und K^+ -Spiegel auf $141,0 \pm 1,8$ bzw. $4,9 \pm 0,12$ mmol/l. Bis zum Ende des 1. Tages blieben diese Werte dann ziemlich konstant (Abb. 14). Im weiteren Verlauf zeigte sich ein leichter Anstieg der Na^+ - und K^+ -Werte bis zum 4. Tag auf $142,6 \pm 3,0$ bzw. $5,0 \pm 0,16$ mmol/l und am 7. Tag auf $148,0 \pm 3,9$ bzw. $5,4 \pm 0,23$ mmol/l.

Während der 1. Lebenswoche zeigte sich eine signifikante reziproke Korrelation zwischen den mittleren Aldosteronkonzentrationen und den Plasmanatrium- sowie den Plasmakaliumspiegeln ($r = 0,807$, $p < 0,05$, bzw. $r = 0,834$, $p < 0,01$) (Abb. 14). Zwischen den mittleren Aldosteronwerten und den entsprechenden Na^+/K^+ -Quotienten konnte ein signifikanter Zusammenhang hingegen nicht nachgewiesen werden.

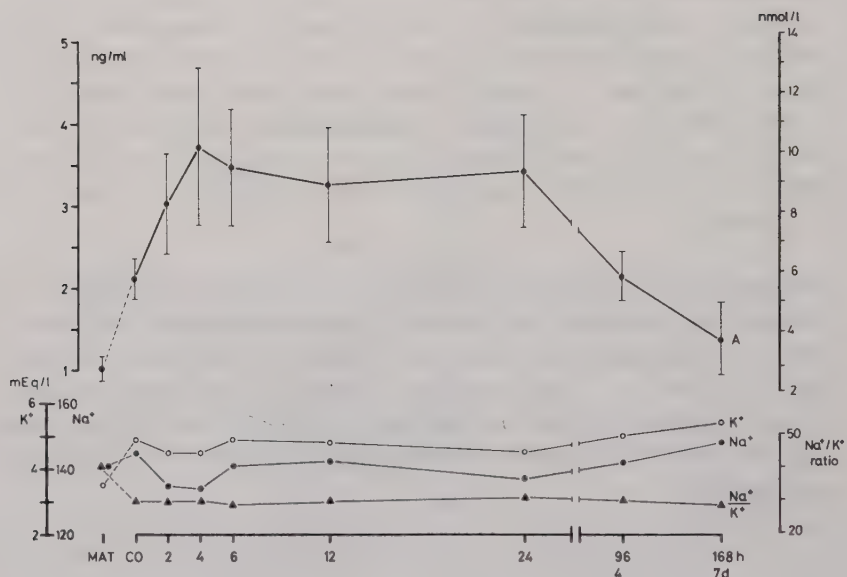


Abb. 14

Mittlere Plasmakonzentrationen (± 1 SEM) von Aldosteron (Aldo), Na⁺, K⁺, und mittlere Na⁺-, K⁺-Quotienten von Geburt bis zum 7. Lebenstag.

(Zeichenerklärung Abb. 11)

6. Corticosteron (B)

Wie aus Abb. 15 und Tab. XIII ersichtlich, zeigte das Glucocorticoid Corticosteron in der Nabelvene einen signifikant ($p < 0,05$) niedrigeren mittleren Spiegel als im mütterlichen Plasma, mit einem materno-fetalen Gradienten von 3,5:1. Zwischen den individuellen mütterlichen und Nabelvenenwerten von B bestand keine signifikante Korrelation. Bei den Müttern, die von männlichen Neugeborenen entbunden wurden, konnte ein signifikant ($p < 0,05$) höherer Corticosteronspiegel (60,56 ng/ml) gemessen werden als im Plasma der Mütter mit weiblichen Neugeborenen (12,3 ng/ml). Bei den Neugeborenen selbst war ein solcher Geschlechtsunterschied weniger deutlich und nicht signifikant.

Der Verlauf der mittleren Corticosteronkonzentrationen (Abb. 18) post partum zeigte anfänglich einen geringfügigen Abfall ausgehend von einem Nabelvenenwert von $10,5 \pm 1,9$ auf $9,3 \pm 3,7$ (SEM) ng/ml 2 h später. Darauf folgte ein erstes signifikantes Minimum ($p < 0,002$) bei 4 und 6 h von nur $2,98 \pm 0,84$ bzw. $2,82 \pm 0,78$ ng/ml. Der anschließende Anstieg auf $5,23 \pm 1,6$ ng/ml 12 h nach Geburt erwies sich bei der statistischen Prüfung als nicht signifikant. Am Ende des 1. Lebenstages konnte mit $0,83 \pm 0,42$ ng/ml die absolut niedrigste mittlere Corticosteronkonzentration im kindlichen Plasma nachgewiesen werden. Sie war signifikant niedriger ($p < 0,01$) als die Nabelvenenkonzentration und der 2 h-Wert. Im weiteren Verlauf stiegen die Corticosteronspiegel bis zum 4. und 7. Tag auf $1,85 \pm 0,88$ bzw. $2,46 \pm 1,35$ ng/ml leicht an, wobei sie jedoch weiter signifikant ($p < 0,05$) unter dem Ausgangswert der Nabelschnur lagen (Tab. XVI).

Tabelle XIII

Meßergebnisse (ng/ml) Corticosteron

Nr.	MU	NV	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	4 d	7 d
1	26,32	9,98	17,1	8,75	4,67	1,55	0,187	0	0,387
2	21,73	8,16	4,08	3,8	2,98	5,84	1,61	0,396	1,07
3	30,23	14,82	46,0	4,92	6,86	3,48	1,35	0,93	10,15
4	0,858	10,13	1,9	0,341	8,0	10,39	4,74	1,67	0,08
5	13,14	2,23	1,49	0,97	0,643	0,52	0,351	0	
6	3,15	2,42	1,03	0,9	0,784	0,15	0,624	9,67	
7	77,63	4,77	0,48	0,21	0,442	12,23	0,624	0,255	
8	10,14	3,28	10,12	4,4	1,88	14,61	0,475	0,388	9,0
9	0,624	20,81	12,71	4,5	1,56	12,71	54,0	74,11	1,25
10	145,53	16,03	2,04	0,056	0,594	0,624	0,025	2,74	0
11	67,4	18,22	6,06	0,423	0,25	0,055	0,11	0	0
12	39,46	15,15	8,43	6,6	5,25	1,3	0,377	4,31	0,22
$\bar{x}$	36,3	10,5	9,3	2,98	2,82	5,23	0,83	1,85	2,46
SD	42,5	6,47	12,7	2,9	2,7	5,67	1,4	1,9	4,06
SEM	12,3	1,9	3,7	0,84	0,78	1,6	0,42	0,88	1,35

Zeichenerklärung siehe Tab. IX

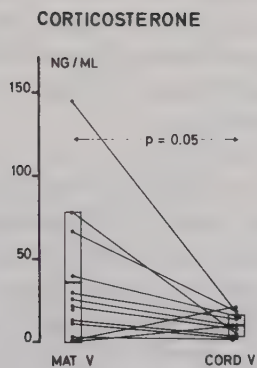


Abb. 15

Plasmakonzentrationen von Corticosteron bei der Geburt. Gegenüberstellung der Werte aus mütterlicher Vene und Nabelvene nach spontaner vaginaler Entbindung. Die Säulen stellen die Mittelwerte ± 1 SEM dar.

7. Cortisol (F)

Die Einzel- und Mittelwerte der mütterlichen und der Nabelvenenkonzentrationen von Cortisol sind in Abb. 16 und Tab. XIV dargestellt. Zwischen dem mittleren mütterlichen Cortisolspiegel ($547,7 \pm 40,5$ (SEM) ng/ml) und dem mittleren Cortisolspiegel in der Nabelvene ($69,5 \pm 10,0$ ng/ml) konnte ein hochsignifikanter ($p < 0,01$) Konzentrationsunterschied mit einem materno-fetalem Gradienten von 8:1 nachgewiesen werden (Abb. 16). Die individuellen mütterlichen und Nabelvenenspiegel von Cortisol erwiesen sich als signifikant untereinander korreliert ($r = 0,510$, $p < 0,05$). Bei der Prüfung der mütterlichen Cortisolkonzentrationen in Abhängigkeit von der Wehendauer konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Die postpartale Mittelwertskurve von Cortisol, dem physiologisch wichtigsten Glucocorticoid, verlief mit derjenigen von Corticosteron nahezu parallel (Abb. 18). Die statistische Prüfung durch lineare Regression ergab eine hochsignifikante Korrelation ($r = 0,979$, $p < 0,001$) zwischen beiden 11-Hydroxysteroiden ausgehend von den mütterlichen Werten bis zu den 7 Tage-Werten. Das mittlere Plasmacortisol stieg anfänglich von einer Nabelvenenkonzentration von $69,5 \pm 10$ ng/ml auf $104,3 \pm 25,8$ ng/ml 2 h post partum an. Es folgte ein schneller und signifikanter ($p < 0,01$) Abfall bis zur 6. Lebensstunde auf nur $28,1 \pm 3,21$ ng/ml. Im weiteren Verlauf stieg dann der mittlere Cortisolwert erneut signifikant ($p < 0,05$) (Tab. XVI) auf $76,4 \pm 21,4$ ng/ml 12 h nach Geburt an, um dann nach 24 h ein weiteres Minimum von $27,2 \pm 12,0$ ng/ml zu erreichen. Am 4. und 7. Lebenstag betrugen die mittleren Cortisolkonzentrationen $57,0 \pm 16,5$ bzw. $34,8 \pm 15,6$ ng/ml.

Tabelle XIV

Meßergebnisse (ng/ml) Cortisol

Nr.	MU	NV	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	4 d	7 d
1	571,2	86,2	121,9	68,0	38,0	29,0	16,8	167,8	5,4
2	545,6	66,55	102,0	65,56	16,3	179,25	2,64	4,97	46,32
3	471,8	27,91	298,5	96,42	27,55	91,15	11,7	42,63	96,39
4	578,5	55,44	15,0	4,54	9,2	83,09	96,84	13,34	4,63
5	364,2	69,46	44,6	36,0	31,56	13,0	2,34	124,9	
6	723,6	145,1	66,93	38,0	23,63	10,0	2,7	141,3	
7	564,7	26,98	12,5	13,0	33,9	138,9	2,46	6,86	
8	447,0	36,64	225,8	84,0	34,0	192,0	9,18	13,12	129,4
9	719,3	83,36	167,5	85,0	43,52	159,8	125,0	42,2	15,16
10	493,6	44,95	18,48	5,13	16,51	2,79	48,77	46,19	9,43
11	771,8	105,75	118,31	33,89	20,0	6,8	6,62	8,46	5,41
12	321,7	85,51	60,51	52,0	43,31	11,0	0,841	72,45	1,29
$\bar{x}$	547,7	69,48	104,3	48,46	28,12	76,39	27,15	57,0	34,82
SD	140,1	34,6	89,3	31,8	11,13	74,0	41,6	57,4	47,0
SEM	40,5	10,0	25,8	9,18	3,21	21,4	12,0	16,5	15,6

Zeichenerklärung siehe Tab. IX

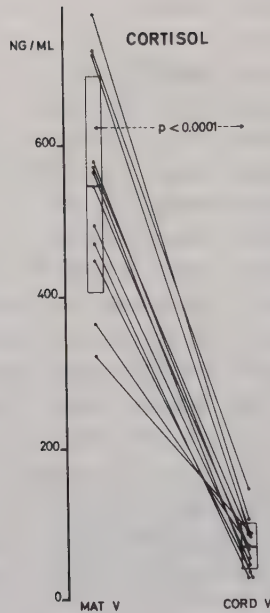


Abb. 16

Plasmakonzentrationen von Cortisol bei der Geburt. Paarung der Werte aus mütterlicher Vene und Nabelvene nach spontaner vaginaler Entbindung. Die Säulen stellen die Mittelwerte $\pm$ 1 SEM dar.

8. Cortison (E)

Die Messung der Plasmacortisonspiegel ergab einen hochsignifikanten ($p < 0,001$), dem Cortisolgradienten gegenläufigen, materno-fetalen Konzentrationsgradienten (Tab. XV, Abb. 17) mit einem Verhältnis von 1:2,3. Wie bereits bei Progesteron und 11-Desoxycorticosteron beobachtet, zeigte auch beim Cortison das Paar Nr. 8 ein den übrigen materno-fetalen Gradienten entgegengesetztes Verhalten mit dem, im Vergleich zu den übrigen mütterlichen Cortisonkonzentrationen, höchsten Wert von 119,7 ng/ml und einem sehr niedrigen Nabelvenenwert von 89,6 ng/ml. Zwischen den einzelnen Cortisonspiegeln im mütterlichen Plasma und denjenigen in der Nabelvene konnte jedoch keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Nach der Geburt, wie in Abb. 18 dargestellt, erfolgte ein stetiger Konzentrationsabfall des Plasmacortisons von einem mittleren Ausgangswert von $137,8 \pm 12,9$ (SEM) ng/ml in der Nabelvene auf 1/6 dieses Wertes am 4. ($22,6 \pm 5,4$ ng/ml) und 7. Lebenstag ($22,0 \pm 4,0$ ng/ml). In den ersten 4 Tagen wurde eine rasche Zunahme der Cortisonhalbwertszeiten beobachtet. Zwischen Stunde 0 und Stunde 2 post partum nahm die Cortisonkonzentration mit einer Halbwertszeit von 3,4 h ab; diese verlängerte sich auf 10,8 h zwischen der 4. und 6. Stunde und nahm dann weiter zu auf 15,1 h zwischen der 6. und 12. Stunde auf 25,1 h zwischen der 12. und 24. h bis zuletzt auf 81 h zwischen dem Ende des ersten und vierten Lebenstages.

Signifikante Konzentrationsunterschiede konnten zwischen Nabelvene und 12 bzw. 24 h ($p < 0,01$), sowie zwischen Nabelvene, 2, 4 oder 6 h einerseits und 4 oder 7 d andererseits ($p < 0,01$) nachgewiesen werden (Tab. XVI).

Die individuellen mütterlichen Cortisonwerte korrelierten signifikant ($r = 0,590$, $p < 0,05$) mit den entsprechenden Werten der Neugeborenen 2 h post partum. Zwischen den Plasmacortisolkonzentrationen der Mütter und den entsprechenden Cortisonkonzentrationen in der Nabelvene bestand eine signifikante Korrelation ($r = 0,534$, $p < 0,05$). Nicht nachgewiesen werden konnte dagegen eine Korrelation zwischen Plazentagewichten und Cortisonspiegeln in der Nabelvene.

Tabelle XV

Meßergebnisse (ng/ml) Cortison

Nr.	MU	NV	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	4 d	7 d
1	103,1	100,2	92,2	72,0	57,6	65,0	91,0	13,13	15,2
2	63,6	165,3	88,1	136,8	88,0	81,1	39,68	10,36	24,56
3	81,38	122,0	26,37	213,0	116,0	91,71	43,37	39,37	39,27
4	5,7	89,48	46,0	25,93	33,5	66,74	33,97	4,77	6,03
5	25,5	117,2	99,74	30,0	9,29	16,0	51,85	12,8	
6	89,39	199,2	100,2	110,0	123,6	86,0	42,22	66,83	
7	31,43	80,53	45,0	43,0	68,22	41,51	9,97	31,97	
8	119,7	89,59	155,6	100,0	66,11	67,47	11,25	40,35	25,0
9	49,49	174,6	114,6	115,0	116,7	40,15	36,0	16,0	34,25
10	37,67	151,1	48,78	36,72	97,16	29,12	63,69	8,33	39,72
11	29,58	213,7	55,72	60,79	52,0	29,0	44,23	4,49	11,19
12	89,2	151,0	124,6	95,0	71,3	68,0	25,36	22,56	3,27
$\bar{x}$	60,5	137,8	83,07	86,53	74,95	56,81	41,05	22,58	22,05
SD	35,8	44,7	38,9	54,2	35,0	24,8	22,0	18,8	13,9
SEM	10,3	12,9	11,2	15,6	10,1	7,2	6,3	5,4	4,0

Zeichenerklärung siehe Tab. IX

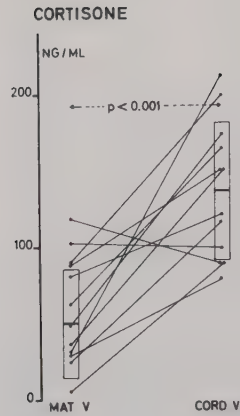


Abb. 17

Plasmakonzentrationen von Cortison bei der Geburt, Gegenüberstellung der mütterlichen Werte aus mütterlicher Vene und Nabelvene nach spontaner vaginaler Entbindung. Die Säulen stellen die Mittelwerte ± 1 SEM dar.

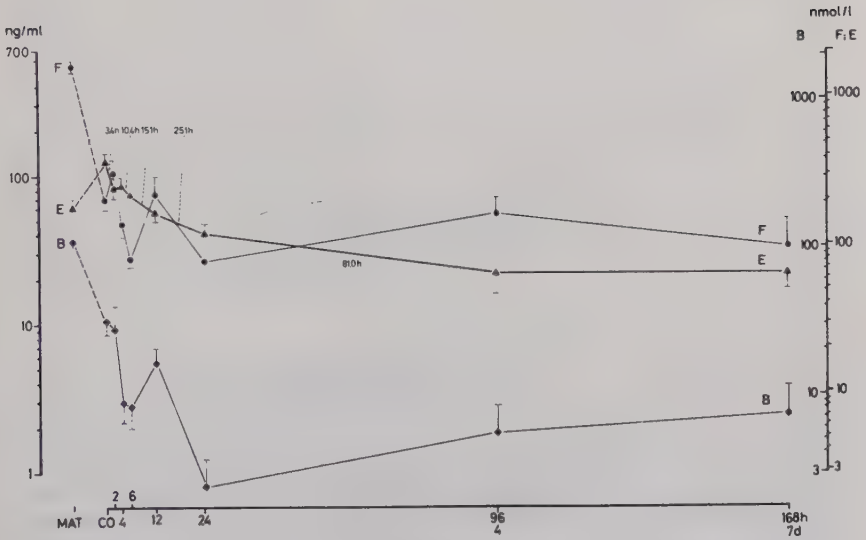
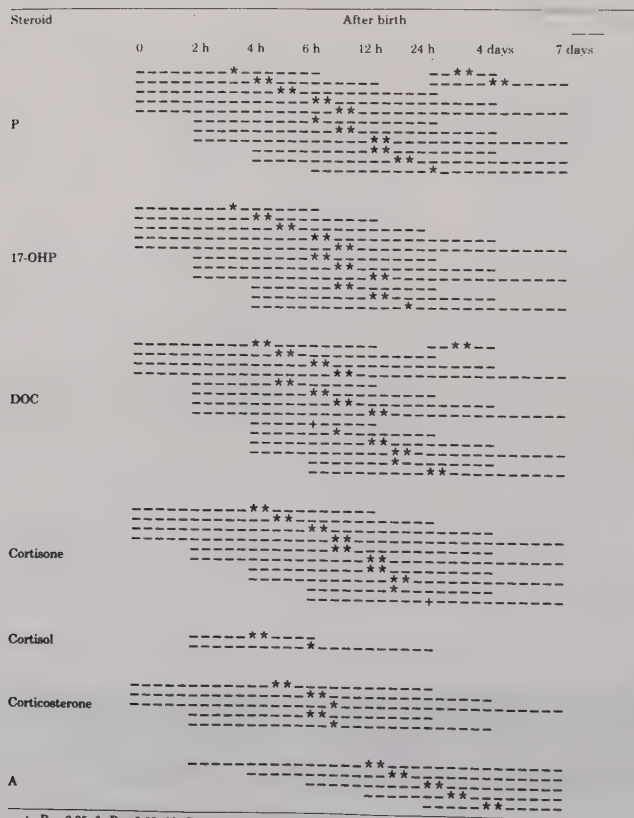


Abb. 18

Mittlere Plasmakonzentrationen (± 1 SEM) von Cortisol (F), Cortison (E) und Corticosteron (B) von Geburt bis zum 7. Lebenstag. Weitere Einzelheiten wie in Abb. 11).

Tabelle XVI

Ergebnisse des statistischen Vergleichs des postpartalen Verlaufs der Plasmasteroidkonzentrationen der Neugeborenen (siehe Kap. 4, Material und Methoden)



D Diskussion

Neben ihrer Rolle in der fetalen Physiologie von Atmung, Kreislauf und Ernährung nimmt die Plazenta aktiv am Steroidstoffwechsel zwischen Mutter und Fet teil. Zusammen mit der fetalen Nebennierenrinde bildet die Plazenta eine integrierte endokrine Funktionseinheit, deren voneinander abhängige Komponenten zusammen als "feto-plazentare-Einheit" bezeichnet wurden [28]. Der mütterliche Organismus würde ohne diese Funktionseinheit nur wenig Oestrogene erhalten, die die Schwangerschaft unterstützen, der Fet könnte ebenfalls nur geringe Mengen Gluco- und Mineralocorticoide synthetisieren. Es gibt zudem Hinweise, daß der Wehenbeginn durch die relative Konzentration fetalen Cortisols und plazentaren Östrogens und Progesterons beeinflußt wird [3, 4, 73, 91, 93].

Bei primären oder sekundären NNR-Hypoplasien wurden von ANDERSON et al. [3] verlängerte Schwangerschaften beobachtet, bei denen zudem oftmals zu Geburtsbeginn die Weheneinleitung erforderlich wurde. Dieselben Autoren beobachteten auch erhebliche Terminüberschreitungen bei fetaler Anencephalie. Ähnlich verlängerte Schwangerschaften sind bei congenitaler NNR-Hypoplasie und normaler Hypophyse von ROBERTS und CAWDERY [93] beschrieben worden. Andererseits wurden spontane Frühgeburtsbestrebungen bei fetaler NNR-Hyperplasie beobachtet [4].

CONLY et al. [23], NAEYE et al. [78] und REYNOLDS [89] vermuteten zum Beispiel als Ursache des sog. idiopathischen Atemnotsyndroms eine fetale Nebennierenrunden- bzw. feto-plazentare Steroidhyposekretion. Inzwischen konnte gezeigt werden, daß die Glucocorticoide, also in erster Linie Cortisol, eine ganz wesentliche Rolle als Mediator der fetalen Lungenreifung, d.h. bei Surfactant-Produktion und Alveolarzell-Differenzierung, spielen [7]. Auch in anderen, für das extrauterine Leben wesentlichen Organen wie Leber,

Pankreas und Dünndarm, in denen am Ende der Fetalzeit vermehrt Glucocorticoidrezeptoren nachweisbar sind [8], scheinen fetale Corticosteroide über eine Induktion multipler Enzymsysteme entscheidend in den komplexen Mechanismus der Organreifung einzugreifen [65].

Auch in der postpartalen Anpassungsperiode des Neugeborenen scheint der Nebennierenrinde eine wichtige Rolle zuzukommen [106]. Bislang wurden jedoch noch keine systematischen Längsschnittuntersuchungen über die physiologisch wichtigen Corticosteroide und ihre unmittelbaren Vorstufen im Plasma während der ersten Lebensstunden und -tage durchgeführt. Es gibt jedoch zahlreiche Studien, in denen einzelne Steroide bei der Geburt im Nabelvenenblut und mütterlichen Blut bestimmt wurden, da hiervon größere Mengen leicht zu gewinnen sind.

In der vorliegenden Arbeit wurden Plasmen aus mütterlicher peripherer Vene und aus der Nabelvene als gepaarte Proben mituntersucht, da ihre Steroidkonzentrationen nicht nur als Ausgangspunkt für die Steroidspiegel der Neugeborenen von Bedeutung sind, sondern auch Funktion von mütterlicher Nebennierenrinde und fetoplazentarer Einheit während der Spontangeburt Auskunft geben.

Progesteron (P)

Die in dieser Arbeit gefundenen Progesteronkonzentrationen im mütterlichen Plasma unterscheiden sich nur wenig von den Werten anderer Autoren, die andere Analysen- und Bestimmungstechniken einsetzten [5, 24, 46, 94, 117, 131]. CONLY et al. [24] fanden einen mittleren Wert von 129 ± 78 (SEM) ng/ml, der mit dem eigenen Meßwert von 119 ± 24 ng/ml gut übereinstimmt.

Die hier gefundenen Progesteronspiegel der Nabelvene sind dagegen beträchtlich niedriger als die mit weniger spezifischen Methoden (z.B. competitive Proteinbindung ohne Chromatographie) bestimmten Werte anderer Autoren [5, 45]. HAGEMENAS und KITTINGER [45] fanden in der Nabelvene mittlere Progesteronspiegel von 1526 ng/ml, EFFER et al. [32] solche von 677 ng/ml, der eigene Wert beträgt dagegen im Mittel 270 ng/ml. In diesen Studien [5, 24, 46] ergaben sich somit höhere maternoumbilikale Konzentrationsgradienten für Progesteron (1:3,7 bis 1:4,7) als in der vorliegenden Arbeit (1:2,3). Ähnliche Gradienten wurden von RUNNEBAUM und ZANDER [94, 131], sowie von TULCHINSKY [117] mit 1/2,6 bzw. 1:2,5 beschrieben. Diese Autoren arbeiteten wie wir bei der Steroidanalyse mit chromatographischen Trennungsmethoden.

Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Autoren [5, 45, 95, 117], die keine signifikanten Geschlechtsunterschiede fanden, konnte in der vorliegenden Untersuchung im Nabelvenenblut männlicher Neugeborener ein signifikant höherer Progesteronspiegel als bei weiblichen Neugeborenen gemessen werden. In einigen der genannten Arbeiten [5, 117] waren bei den männlichen im Vergleich zu den weiblichen Neugeborenen die Progesteronspiegel in der Nabelvene ebenfalls höher. Unser Befund wird durch die beim 17-OH-Progesteron ebenfalls beobachteten entsprechenden Geschlechtsunterschiede nicht nur im Nabelvenen-, sondern auch im mütterlichen Plasma weiter gestützt. Auch hier zeigen sich beim Vergleich mit männlichen Neugeborenen signifikant höhere Steroidkonzentrationen.

Zwischen Plazentagewichten und Progesteronkonzentrationen in der Nabelvene kann in der vorliegenden Arbeit eine positive und signifikante Korrelation nachgewiesen werden, zwischen Plazentagewichten und mütterlichen peripheren Progesteronkonzentrationen oder zwischen mütterlichen und Nabelvenen-Progesteronwerten kann

dieser Zusammenhang in Übereinstimmung mit ANTONIPILLAI und MURPHY [5] dagegen nicht gesehen werden. Die gefundenen Daten stimmen mit den von TULCHINSKY [117] beschriebenen Ergebnissen überein, die die plazentare Sekretionsrate von Progesteron im fetalen und mütterlichen Kreislauf neben Blutproben aus dem Retroplazentarraum analysierten. Aus der Mehrzahl dieser Untersuchungen geht hervor, daß plazentar gebildetes Progesteron eines der wesentlichen Substrate für die fetale Corticosteroid- und Östrogenbiosynthese in der Spätschwangerschaft ist.

Postnatale Progesteronkonzentrationen wurden bei Neugeborenen lediglich von CONLY et al. [24] einigermaßen detailliert gemessen: diese Autoren untersuchten vier reife Neugeborene longitudinal 12, 24, 48 und 72 h nach der Geburt. Diese Meßergebnisse wurden mit einigen transversal gewonnenen Werten kombiniert, woraus sich mittlere Progesteronspiegel von 19, 16, 10 und 8 ng/ml ergaben, welche mit unseren Meßergebnissen (Tab. IX) recht gut übereinstimmten. LIPPE et al. [66] fanden bei sechs Kindern im Alter zwischen einem Tag und sechs Wochen eine mittlere Progesteronkonzentration von $2,12 \pm 1,25$ (SEM) ng/ml, was in etwa dem Mittelwert der Progesteronkonzentrationen unserer Eliminationskurve (Abb. 11) entspricht, die von 12,5 ng/ml am 1. Tag auf 0,5 ng/ml am 7. Tag abfällt. Da die Plasmaprogesteronspiegel von Kindern nach der zweiten Lebenswoche bis hin zur Pubertät im Mittel bei 0,30 ng/ml [105] liegen, ist anzunehmen, daß nach etwa sieben Tagen die "Progesteronspeicher" im wesentlichen entleert sind und damit ein steady state im Progesteronmetabolismus erreicht ist.

Die Differenzierung der halblogarithmisch aufgetragenen Progesteron-Eliminationskurve in Abb. 11, Konzentration logarithmisch, ergibt in etwa eine Gerade (Abb. 12). Die Elimination des Steroids folgt somit dem Kurvenverlauf einer Exponentialfunktion.

Die Darstellung der Eliminationskurven als Geraden ermöglicht es, die Unterschiede in der Eliminationsgeschwindigkeit bedeutend besser abzulesen (vgl. DOC, 17-OHP). Da sehr unpolare Progesteron wird offensichtlich nur relativ langsam aus seinen Fettgewebsdepots ausgewaschen; ausgehend von einer Anfangskonzentration, die in etwa der Nabelvenenkonzentration entspricht, erfolgt die asymptotische Annäherung an die aus Invasion (Synthese) und Elimination (Metabolismus) resultierende Plasmakonzentration des Progesteron-Fließgleichgewichtes [40].

Der schnelle postnatale Abfall des Plasmaprogestérons mit der Entwicklung eines Plateaus zwischen Tag 4 und Tag 7 stimmt außerdem mit der bei den meisten Neugeborenen nur bis zum 5. Tag vermehrt nachweisbaren Ausscheidung des Progesteronmetaboliten Pregndiol und seines Glucuronids überein [35, 88]. Auch die gelegentlich zu beobachtenden klinischen Symptome des Gestagenentzugs, wie Brustdrüenschwellung und vaginale Abbruchblutung bei weiblichen Neugeborenen, treten im allgemeinen am Ende der ersten Lebenswoche auf [91].

17-OH-Progesteron (17-OHP)

JENNER et al. [49] und TULCHINSKY et al. [116] berichteten über paarweise Messungen von 17-OHP-Spiegeln in mütterlichem und Nabelvenenplasma, wobei materno-umbilikale Konzentrationsgradienten von 1:4,5 bzw. 1:2,8 auftraten, die mit dem hier berechneten Gradienten von 1:3,0 gut übereinstimmen. Die absoluten 17-OHP-Mittelwerte dieser Autoren lagen jedoch um ca. 50% niedriger als die Werte der vorliegenden Arbeit, wohingegen LIPPE et al. [66] in Nabelvenen- ($26,7 \pm 4,1$ (SEM) ng/ml) und WINTER et al. [130] in gemischten Nabelschnurseren (Mittelwerte bei 30 ng/ml)

ähnliche Konzentrationen wie wir fanden. Gute Obereinstimmung bestand auch mit den von TOUBLANC et al. [115] mitgeteilten Werten von im Mittel 46 ng/ml. Bereits 1962 hatten RUNNEBAUM und ZANDER [94] allerdings unter Verwendung einer spektrophotometrischen Methode, in gepooltem Nabelvenenserum einen weit niedrigeren 17-OHP-Spiegel von nur 6 ng/ml gefunden, in den Nabelarterien jedoch einen mehr als fünfmal so hohen Spiegel.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von TULCHINSKY und SIMMER [116] und von SIPPELL et al. [104], die im Nabelvenenplasma 1,6 bzw. 2,0 mal höhere Werte gefunden hatten als im Nabelarterienplasma.

Die hier beobachtete signifikante Korrelation zwischen mütterlichen und umbilikalischen Plasmaspiegeln von 17-OHP paßt gut zu den von TULCHINSKY und SIMMER [116] beschriebenen Ergebnissen. Diese Autoren vermuten, daß am Termin der größten Teil des im mütterlichen Kreislauf zirkulierenden 17-OHP von der fetoplazentaren Einheit bereitgestellt wird.

Von WINTER et al. [130] wurden ebenfalls im Nabelvenenplasma männlicher Neugeborener höhere 17-OHP-Werte gefunden, allerdings mit höherer Schwankungsbreite und ohne statistische Signifikanz, wohingegen in der vorliegenden Arbeit, wie schon bei Progesteron (s.o.), ein hochsignifikanter Konzentrationsunterschied von 1:2 zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen nachgewiesen werden konnte. Dieser Unterschied ist auch bei den Müttern festzustellen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Tendenz zu höheren 17-OHP-Werten bei männlichen Neugeborenen besteht während der ersten Lebenstage weiter und verschwindet am Ende der ersten Woche (zwischen 4. und 7. Tag), was mit den Befunden von WINTER et al. [130] übereinstimmt. Der schnelle postnatale Abfall der 17-OHP-Konzentrationen im Plasma auf Werte um 1 ng/ml nach dem 1. Lebenstag gibt einen weiteren Hinweis auf den plazentaren Ur-

sprung dieses Steroids. Dies wurde auch in anderen Arbeiten beschrieben, bei denen Neugeborene transversal zwischen dem 1. und 7. Lebenstag [49] bzw. zwischen 1. und 8. Lebenstag [130] untersucht wurden.

Die doppelt so hohen mittleren 17-OHP-Werte von 2,1 ng/ml die von LIPPE et al. [66] bei sechs Kindern im Alter von 1 Tag bis 6 Wochen beobachtet wurden, können wohl darauf zurückgeführt werden, daß männliche, über eine Woche alte Kinder in die Untersuchung einbezogen wurden, bei denen aufgrund erhöhter gonadaler Aktivität signifikant höhere 17-OHP-Konzentrationen als bei weiblichen Säuglingen nachgewiesen werden konnte [36, 55].

11-Desoxycorticosteron (DOC)

Perinatale DOC-Plasmaspiegel wurden in der Literatur bisher nur vereinzelt bestimmt [17, 56]. KLEIN et al. [56] konnte in gepooltem Plasma aus gemischtem Nabelschnurblut eine mittlere DOC-Konzentration von 3,2 ng/ml bestimmen, BROWN et al. [17] hingegen erhielt wesentlich niedrigere Werte in mütterlichem und in Nabelvenenplasma, nämlich 0,89 ng/ml bzw. 1,71 ng/ml. Daraus ergibt sich ein materno-umbilikaler Gradient von 1:1,92, der nahezu identisch ist mit dem hier gefundenen von 1:2,1. Dieselben Autoren fanden bei neun, allerdings nicht systematisch untersuchten Neugeborenen postpartal einen sehr schnellen Abfall der DOC-Konzentrationen bis auf normale Erwachsenenwerte, die ca. in der 30. Lebensstunde errechnet wurden. Dieses Ergebnis stimmt mit der longitudinal gewonnenen DOC-Verlaufskurve dieser Arbeit nicht ganz überein, die erst am 4. Lebenstag Werte im Normbereich von älteren Neugeborenen, Säuglingen und Kindern [105] aufweist.

Die, verglichen mit den mütterlichen Werten, höhere Konzentration von DOC in der Nabelschnur und der schnelle postnatale Konzentrationsabfall zeigen deutlich den fetoplazentaren Ursprung der erhöhten DOC-Konzentrationen in den letzten Schwangerschaftsmonaten. Auffallend ist der nahezu parallele Verlauf der Eliminationskurven von Progesteron und DOC, seinem unmittelbar folgendem Stoffwechselprodukt, was eine gleichlaufende Auswaschperiode und Metabolisierung dieser beiden relativ unpolaren Steroide erkennen läßt. Die fetale Nebennierenrinde sowie eine Reihe anderer fetaler Gewebe synthetisieren nämlich hauptsächlich DOC-Sulfat, welches dann von den Sulfatasen in der Plazenta hydrolysiert werden kann [29]. DOC-Sulfat, das im Nabelschnurblut in wesentlich größeren Mengen (34 ng/ml [97], 64 ng/ml [55] als das unkonjugierte Steroid vorhanden ist, zeigt nur einen Konzentrationsabfall von etwa 50% bis zum 3. - 5. Lebens- tag [55] seines Ausgangswertes in der Nabelschnur was auf eine limitierte Weiterproduktion durch die fetale Innenzone der Nebennierenrinde in den ersten Tagen post partum hinweist.

Aldosteron (Aldo)

Bei den beiden untersuchten Mineralocorticoiden Aldosteron und DOC sind die identischen mittleren maternofetalen Konzentrationsgradienten von 1:2,1 bemerkenswert. Sie weisen auf die enge biochemische und funktionelle Beziehung zwischen DOC und Aldosteron sowohl im mütterlichen Organismus als auch in der fetoplazentaren Einheit hin. KATZ et al. [52] fanden einen ganz ähnlichen Gradienten von 1,0:1,95 bei einer mittleren Plasma-Aldosteronkonzentration von 0,84 ng/ml bei der Mutter und von 1,64 ng/ml in der Nabelvene, welche mit unseren Ergebnissen gut vergleichbar sind. Höhere mütterliche Aldosteronspiegel wurden von

WEIR et al. [127] mit einem Mittelwert von 1,48 ng/ml bei Schwangerschaften am Termin beschrieben. Aldosteronkonzentrationen in der Nabelschnur wurden von diesen Autoren nicht bestimmt. Diese Ergebnisse stimmen jedoch mit den von BEITINS et al. [10] mitgeteilten Werten nicht überein; diese Autoren fanden bei termingerechten vaginalen Entbindungen (ohne Kochsalzrestriktion bei den Müttern) im Plasma von Müttern bzw. Nabelschnüren mittlere Aldosteronkonzentrationen (Mütter: 0,15 ng/ml, Nabelschnüre: 0,23 ng/ml), die sieben- und neunfach niedriger lagen als die Werte dieser Arbeit. Dabei ergab sich auch ein etwas niedrigerer Maternofetaler Gradient von 1:1,5. Diese abweichenden Befunde wurden bereits von KATZ [52] und WEIR [127] erkannt und diskutiert. Ihre Patienten unterlagen ebenfalls, wie auch die Mütter der vorliegenden Arbeit, keiner Einschränkung in der Kochsalzzufuhr; eine Diureticatherapie bestand ebenfalls nicht.

Die allgemein im fetalen Kreislauf höheren Plasma-Aldo-Spiegel legen den Schluß nahe, daß der überwiegende Teil des fetalen Aldosterons der fetalen NNR entstammt, zumal mit markiertem Aldosteron gezeigt werden konnte, daß nur ein kleiner Teil diaplazentar übertreten kann [9]. Dieses fetomaternale Aldosteron-Gefälle könnte auf einer höheren Empfindlichkeit der fetalen NNR gegenüber Angiotensin II und/oder einer niedrigeren Metabolisierungsrate von Angiotensin II im fetoplazentaren Kompartiment, oder aber zusätzlich auf einer stärkeren Stimulation der Aldosteron-Biosynthese durch fetales ACTH beruhen [52]. Für die erste Möglichkeit sprechen die kürzlich beschriebenen, in der Nabelvene im Vergleich zur mütterlichen Vene signifikant höheren Angiotensin II-Spiegel [85], für die letztere die hier beschriebene Parallelität des Aldosteron-Gradienten mit demjenigen des besonders ACTH-abhängigen DOC. Allerdings konnten bei normaler, spontaner Entbindung in der Nabelvene keine höheren ACTH-Spiegel als bei der Mutter festgestellt werden [53].

In den ersten Lebensstunden und -tagen wurden Plasmaaldosteronspiegel systematisch bisher noch nicht untersucht. Von BEITINS et al. [10] wurden Plasmaaldosteronspiegel von 11 normalen Neugeborenen in zu unterschiedlichen Zeiten (zwischen 1 und 72 h) nach Geburt gewonnenen Proben bestimmt ($\bar{x}$ = 0,26 ng/ml). Dabei fand sich im Vergleich zu den Aldosteron-Werten in der Nabelschnur ($\bar{x}$ = 0,23 ng/ml) einer anderen Gruppe normaler Neugeborener kein signifikanter Unterschied. Signifikant erhöhte Aldosteron-Werte wurden von denselben Autoren jedoch bei Neugeborenen gemessen, deren Mütter ante partum eine kochsalzarme Diät und/oder Diuretica erhalten hatten. Die in der vorliegenden Arbeit gefundene signifikante Korrelation zwischen den mütterlichen sowie den Nabelvenen-Aldosteron-Plasmakonzentrationen mit den entsprechenden 2 h-Werten der Neugeborenen stimmt mit den Beobachtungen obiger Autoren überein. Die während der ersten 24 h persistierenden erhöhten Aldosteron-Spiegel und ihr anschließender schneller und signifikanter Abfall sind durch den physiologischen Verlust von intra- und extrazellulärer Flüssigkeit und Elektrolyten während der ersten Stunden nach Geburt (Abb. 15) zu erklären. Außerdem scheinen sie einen kompensatorischen Mechanismus darzustellen zu den noch erhöhten Plasmaspiegeln von Progesteron (Abb. 11) und vermutlich auch 17-OHP, da die Progestine die Aldosteronwirkung am Nierentubulus inhibieren [24, 126]. In Übereinstimmung mit Beobachtungen an Neugeborenen unter parenteraler Natrium-Therapie [100] konnte in dieser Arbeit eine signifikante inverse Korrelation zwischen Plasma-Aldosteron und -Na^+ während des gesamten Beobachtungszeitraumes nachgewiesen werden.

Die am 7. Lebenstag beobachteten Plasma-Aldosteronspiegel liegen immer noch 1,5 bzw 2,6-fach höher als diejenigen von 2 Wochen bis 3 Monate bzw. 4 bis 12 Monate alten gesunden Säuglingen [105]. Unsere Beobachtungen können somit die Befunde von KOWARSKY et al. [58], welche die Werte von BEITINS et al. [10] mit beinhalten,

nicht bestätigen, wonach bei der Geburt und während der ersten Lebenswoche die Plasmaaldosteronkonzentrationen signifikant niedriger lagen als bei älteren Kindern. Es scheint also vieles dafür zu sprechen, daß das reife Neugeborene über ein funktionierendes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System verfügt, welches allerdings auf einem höheren Niveau arbeitet als das des älteren Kindes und des Erwachsenen.

Cortisol, Cortison und Corticosteron (F, E, C)

Von MURPHY [76] wurde eine Übersicht für einige Cortisolwerte in mütterlichem und Nabelvenenplasma erstellt. Die mittleren Cortisolkonzentrationen der vorliegenden Arbeit von 548 ng/ml und 70 ng/ml in mütterlichem bzw. Nabelschnurplasma (Tab. XII) stimmen gut mit den durch andere hochspezifische und empfindliche Methoden (wie Doppelisotopenverdünnungsmethode und kompetitive Proteinbindungstechnik nach Chromatographie) erhaltenen Werten überein. Das trifft auch für die Cortisonwerte zu, die einen hochsignifikanten maternoumbilicalen Gradienten aufweisen (Abb. 17), welcher dem maternoumbilicalen Cortisolgradienten entgegengesetzt ist ($F_{MU}:F_{NV} = 7,9 : 1$; $E_{MU} : E_{NV} = 1 : 2,3$). Von zahlreichen anderen Autoren [11, 16, 30, 47, 59, 63, 86, 111, 118, 119] wurden ähnliche maternoumbilicale Cortisol- bzw. Cortisongradienten beschrieben. Bereits 1962 veröffentlichten BRO-RASMUSSEN et al. [16] und 1965 HILLMAN und GIROUD [47] ganz ähnliche Daten, welche den erheblichen placentaren Umsatz von mütterlichem Cortisol zu biologisch inaktivem Cortison deutlich zeigen [11, 20, 74, 114]. Dieser Mechanismus soll dem Feten, beispielsweise bei mütterlichen Streß-Situationen, als Schutz vor zu hohen Spitzen an biologisch wirksamem Cortisol dienen [74].

In der vorliegenden Arbeit ist die Abhängigkeit der fetalen Cortisonspiegel vom mütterlichen Plasmacortisol an der direkten und signifikanten Korrelation (Abb. 18) zwischen den individuellen mütterlichen Cortisolspiegeln und den entsprechenden Cortisonwerten der Nabelvenen abzulesen.

SCHWEITZER et al. [97] untersuchten neben Cortisol, Cortison und 11-Dehydrocorticosteron auch Corticosteron und ihre Sulfate mit der Doppelisotopenverdünnungsmethode und fanden dabei insgesamt ganz ähnliche, teilweise auch etwas niedriger liegende, maternoumbilicale Gradienten wie die in dieser Arbeit beschriebenen.

Unter Verwendung einer Kombination von Dünnschicht- und Sephadex LH-20 Chromatographie sowie kompetitiver Proteinbindungsanalyse fanden TALBERT et al. [114] etwas niedrigere mütterliche Corticosteronkonzentrationen von durchschnittlich 24 ng/ml (hier: 36 ng/ml), jedoch nahezu gleiche Nabelvenenwerte von 11 ng/ml (hier: 11,9 ng/ml). Andere Autoren erhielten mit verschiedenen Methoden Corticosteronplasmaspiegel in der Nabelschnur, welche entweder mit 3,6 ng/ml [55] deutlich niedriger oder aber mit 18 ng/ml [48] deutlich höher lagen als unsere Werte. Die im mütterlichen Kreislauf im Vergleich zum fetalen Kompartiment signifikant höheren Cortisol- und Corticosteronspiegel sind in erster Linie auf die im mütterlichen Organismus am Ende der Gravidität rund fünfmal höheren Transcortinspiegel zurückzuführen [91].

An sechs normalen Neugeborenen bestimmten HILLMAN und GIROUD [47] simultan Cortisol und Cortison 0, 6, 18 und 24 h nach Geburt, allerdings nicht longitudinal, wobei sie nach 18 h signifikant niedrigere Cortisol- und Cortisonkonzentrationen als in der Nabelschnur fanden, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit

übereinstimmt (Abb. 18, Tab. XIV, XV). Diese Autoren beschrieben ebenfalls in den ersten zwei Lebenswochen im Vergleich zum späteren Kindesalter erhöhte Plasma-Cortisonspiegel. Dies ist in Übereinstimmung sowohl mit den am 4. und 7. Tag gefundenen Cortisonwerten der vorliegenden Untersuchung (Tab. XIII) als auch mit den Normalwerten, die mit unserer Methode für ältere Säuglinge und Kinder erstellt wurden [105]. Beim Plasmacortison-Sulfat dagegen fanden KLEIN et al. [55] keine signifikanten Konzentrationsänderungen bei 10 termingerecht geborenen Säuglingen, die longitudinal bei Geburt und am 1., 3. und 5. Lebenstag untersucht wurden. Von den gleichen Autoren wurden unkonjugierte Steroide (Cortisol, Cortison und Corticosteron) nur bei einigen frühgeborenen Kindern gemessen, deren individuelles Alter zum Zeitpunkt der Blutentnahmen leider nicht mitgeteilt wurde, wodurch ein Vergleich mit den vorliegenden Daten nicht möglich ist. Andere Autoren untersuchten Cortisolspiegel in zufällig erhaltenen Proben von Neugeborenen in der ersten Lebenswoche, z.T. sogar aus gepooltem Plasma [120], oder sie verwendeten für Cortisol unspezifische Methoden [44, 79, 84, 91, 121]. Sie fanden, verglichen mit Nabelschnurplasma, in den ersten 12 Lebensstunden einen Anstieg, gefolgt von einem Abfall zu einem niedrigen Plateau nach 24 - 60 h [120], 72 h [84] oder 96 h [91] und anschließend einem erneuten geringfügigen, nicht signifikanten Anstieg. Es fällt schwer, diesen allgemeinen Trend mit dem hier vorgelegten postnatalen Verlauf der individuell und spezifisch gemessenen Plasmaspiegel von Cortisol, Cortison und Corticosteron zu vergleichen.

Für eine physiologisch verminderte Reaktion der NNR auf ACTH in der frühen Neugeborenenperiode gibt es in den verschiedensten Arbeiten keinen Hinweis [2, 44, 47, 90, 110]. Die höchsten mittleren ACTH-Konzentrationen wurden 2 h nach Geburt beobachtet, gefolgt von einem 12 h postpartal beginnenden signifikanten Abfall [19]. Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit dem hier gezeigten

Verlauf der postnatalen Mittelwertskurve von Cortisol überein (Abb. 19).

Die physiologische Bedeutung des hier erstmals beschriebenen deutlichen kurzzeitigen Konzentrationsabfalls beider Glucocorticoide Cortisol und Corticosteron zwischen 2 und 12 h nach Geburt mit einem Minimum 6 h post partum ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht voll zu erkennen.

Interessanterweise finden jedoch viele Adaptationsvorgänge beim normalen Neugeborenen in den ersten 4 bis 6 h postnatal statt. Der Glucosegehalt des Blutes erreicht 4 h nach Geburt ein absolutes Minimum [25], sog. Neugeborenenkrämpfe und das idiopathische Atemnotsyndrom [6, 7] manifestieren sich oft erst richtig nach einer Latenzperiode von etwa 6 Stunden nach Geburt.

Schlußbemerkung

In Übereinstimmung mit anderen Autoren [2, 110] konnte in dieser Untersuchung ein circadianer Rhythmus in den Konzentrationsverläufen der 7 Steroide nicht nachgewiesen werden, auch nicht bei genauer Prüfung der individuellen Werte jedes einzelnen Kindes.

Die vorliegenden Ergebnisse geben einen detaillierten Einblick in die Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde des reifen Neugeborenen. Die fetale NNR ist offenbar in der Lage, d.h. innerhalb der ersten Lebensstunden, den Verlust der Placenta, seiner Hauptversorgungsquelle für Präkursoren der Steroidbiosynthese, zu kompensieren. Trotz des enormen Abfalles der zirkulierenden Intermediärprodukte um 2 - 3 Größenordnungen (Abb. 18) und trotz der starken Reduktion von biosynthetischer Kapazität auf Grund der Involution der fetalen Innenzone der NNR nach der Geburt [113]

kommt es bei den Endprodukten der Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde, bei Cortisol und Aldosteron, in den ersten Stunden nach der Entbindung zu keinem anhaltenden Abfall bzw. sogar zu einem vorübergehenden Anstieg der Plasmakonzentrationen.

Obwohl die zugrundeliegenden biosynthetischen und/oder metabolischen Vorgänge zur Zeit noch unvollständig geklärt sind, scheint es doch offensichtlich, daß inadäquate oder verminderte Reaktionen der Nebennierenrinde für viele Adaptationsstörungen während des frühen extrauterinen Lebens verantwortlich sein können.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit soll ein Überblick über das peri- und postnatale Profil der Nebennierenrindensteroid Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron, 11-Desoxycorticosteron, Aldosteron, Corticosteron, Cortisol und Cortison gegeben werden, insbesondere im Hinblick auf die zu diesem Zeitpunkt stattfindenden Adaptationsvorgänge der Neugeborenen an das extra-uterine Leben.

Zu bestimmten Zeiten wurde Neugeborenen ($n = 12$) während der ersten Lebenswoche aus peripheren Venen eine kleine Blutmenge entnommen, zum Zeitpunkt der Geburt auch bei den Müttern sowie aus der Nabelvene, um dann nach Extraktion und säulenchromatographischer Trennung die gesamten unkonjugierten Steroide quantitativ mit empfindlichen Radioimmunoassays simultan zu bestimmen.

Die Messungen geben Auskunft über das Steroidmuster der Mutter und der fetoplacentaren Einheit sub partu, das nicht nur als Ausgangspunkt für die Physiologie der postpartalen Adaptation der Neugeborenen von Bedeutung ist, sondern auch die Funktion der mütterlichen Nebennierenrinde und der fetoplacentaren Einheit während der Spontangeburt widerspiegelt.

Der hohe materno-umbilicale Konzentrationsgradient des Progesterons von 1:2,3 zeigt den placentaren Ursprung dieses Hormons, das eines der wesentlichen Substrate für die fetale Steroidebiosynthese in der Spätschwangerschaft ist. Im Nabelvenenblut männlicher Neugeborener fand sich ein signifikant höherer Progesteronspiegel als bei weiblichen Neugeborenen; dieser Geschlechtsunterschied wurde bei 17-Hydroxyprogesteron ebenfalls beobachtet. Im Verlauf der ersten Lebenswoche fallen die Plasma-Progesteronspiegel um annähernd drei Größenordnungen ab; am 7. Lebenstag sind die Progesteronreserven des Neugeborenen

weitgehend entleert; damit ist ein Gleichgewicht im Progesteron-metabolismus anzunehmen.

Auf Grund der Korrelation zwischen mütterlichen und umbilicalen Plasmaspiegeln von 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) muß die Hauptquelle des zum Termin im mütterlichen Kreislauf zirkulierenden 17-OHP in der fetoplacentaren Einheit vermutet werden. Außerdem läßt der schnelle postnatale Abfall dieses Steroids einen placentaren Ursprung annehmen. Ein ganz ähnliches Verhalten zeigte das 11-Desoxycorticosteron (DOC), das unmittelbare Intermediärprodukt des Progesterons, das im wesentlichen ebenfalls der fetoplacentaren Einheit entstammen muß.

Für eine enge biochemische und funktionelle Beziehung der beiden Mineralocorticoide Aldosteron und DOC sprechen die identischen materno-fetalen Konzentrationsgradienten, wobei der überwiegende Teil des Aldosterons aus der fetalen Nebennierenrinde stammt. Als Reaktion auf den Flüssigkeits- und Elektrolytverlust in den ersten Stunden nach der Geburt konnten während der ersten 24 h signifikant erhöhte Aldosteronspiegel nachgewiesen werden. Dieser physiologische Hyperaldosteronismus scheint zudem auch ein kompensatorischer Mechanismus zu den zu dieser Zeit noch hohen Progesteronspiegeln zu sein.

Zwischen fetalen Cortison- und mütterlichen Cortisolwerten bestand eine direkte Abhängigkeit, die durch die bekannte placentare Umwandlung von mütterlichem Cortisol zu Cortison erklärt wird. Bei den Müttern wurden im Vergleich zum fetalen Kreislauf signifikant höhere Cortisol- und Corticosteronspiegel gefunden, wohl in Abhängigkeit von den höheren Transcortinspiegeln im mütterlichen Kreislauf am Ende der Schwangerschaft. Die beiden Glucocorticoide Cortisol und Corticosteron zeigten

6 h post partum ein Konzentrationsminimum. In diesen Zeitraum fallen beim normalen Neugeborenen viele Anpassungs- und Umstellungsvorgänge; das idiopathische Atemnotsyndrom manifestiert sich zum Beispiel oft erst nach Ablauf dieser Zeitspanne.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist die Nebennierenrinde gesunder Neugeborener durchaus in der Lage, die durch die Abnabelung bedingte plötzliche Auflösung der materno-feto-placentaren Einheit auszugleichen. Andererseits könnten verminderte oder inadäquate Reaktionen der Nebennierenrinde für bisher ungeklärte Adaptationsstörungen der frühen Neugeborenenphase verantwortlich sein.

F Anhang

1 Literaturverzeichnis

- 1 ABRAHAM, G.E.: Solid-phase radioimmunoassay of Estradiol-17 β .
J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 866, 1969
- 2 ANDERS, T.F., SACHAR, E.J., KREAM, J., ROFFWARG, H.D., HELLMANN, L.: Behavioral state and plasma cortisol response in the human newborn.
Pediatrics 46: 532, 1970
- 3 ANDERSON, A.B.M., LAWRENCE, K.M., TURNBULL, A.C.: The relationship in anencephaly between the size of the adrenal cortex and the length of gestation.
J. Obstet. Gyn. Br. Cwlth. 76: 196, 1969
- 4 ANDERSON, A.B.M., LAWRENCE, K.M., DAVIS, K., CAMPBELL, H., TURNBULL, A.C.: Fetal adrenal weight and the cause of prenatum delivery in human pregnancy.
J. Obstet. Gyn. Br. Cwlth. 78: 481, 1971
- 5 ANTONIPILLAI, I., MURPHY, B.E.P.: Serum oestrogens and progesterone in mother and infant at delivery.
Br. J. Obstet. Gyn. 84: 179, 1977
- 6 AVERY, M.E., FLETCHER, B.D.: The lung and its disorders in the newborn infant, Philadelphia, W.B. Saunders, p. 201, 1974
- 7 AVERY, M.E.: Pharmacologic approaches to the acceleration of fetal lung maturation.
Brit. Med. Bull. 31: 13, 1975
- 8 BALLARD, P.L., BALLARD, R.A.: Cytoplasmic receptor for glucocorticoids in lung of the human fetus and neonate.
J. Clin. Invest. 53: 477, 1974
- 9 BAYARD, F., ANCES, I.G., TAPPER, A.I., WELDON, V.V., KOWARSKY, A., MIGEON, C.J.: Transplacental passage and fetal secretion of aldosterone.
J. Clin. Invest. 49: 1389, 1970
- 10 BEITINS, I.Z., BAYARD, F., LEVITSKY, L., ANCES, I.G., KOWARSKY, A., MIGEON, C.J.: Plasma aldosterone concentration at delivery and during the newborn period.
J. Clin. Invest. 51: 386, 1972
- 11 BEITINS, I.Z., BAYARD, F., ANCES, I.G., KOWARSKY, A., MIGEON, C.J.: The metabolic clearance rate, blood-production, inter-conversion and transplacental passage of cortisol and cortisone in pregnancy at term.
Pediat. Res. 7: 509, 1973

- 12 BIRD, C.W., WIKVIST, N., DICZFALUSY, E., SOLOMON, S.: Metabolism of progesterone by perfused previable human fetus. *J. Clin. Endocrin.* 26: 1144, 1966
- 13 BLOCH, E., BERNISCHKE, K.: Steroidogenic capacity of foetal adrenals in vitro. In: Human adrenal cortex: Conference on the human adrenal cortex, University of Glasgow 1960, Edinburgh: Livingstone, 1962, p. 589
- 14 BOLTE, E., WIKVIST, N., DICZFALUSY, E.: Metabolism of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate by human fetus at midpregnancy. *Acta Endocrin.* 52: 583, 1966
- 15 BRANCHAUD, C.G., GOODYEAR, C.G., HALL, C.ST.G., ARATO, J.S., SILMAN, R.E., GIROUD, C.J.P.: Steroidogenic activity of hACTH and related peptides on the human neocortex and fetal adrenal cortex in organ culture. *Steroids* 31;4: 557
- 16 BRO-RASMUSSEN, F., BUNS, O., TROLLE, D.: Ratio cortisone/cortisol in mother and infant at birth. *Acta Endocrin.* 40: 579, 1962
- 17 BROWN, R.D., STROTT, C.A., LIDDLE, G.W.: Plasma deoxycorticosterone in normal and abnormal human pregnancy. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 35: 736, 1972
- 18 CABALLERO, C., MAGRINI, U.: Histochemical studies on 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenase and other enzymes in foetal steroid-secreting structures. In international congress series No 111, Proceedings of the 2nd international congress on hormonal steroid. Milan, Italy, May 23-28, 1966, Amsterdam, Netherland; Excerpta Medica, 1966, p. 63
- 19 CACCIARI, E., CICCIGNANI, A., PIRAZOLI, P., DALLACUSA, P., MAZZARUCCHIO, M.A., TASSONI, P.T., BERNARDI, F., SALARDI, F., ZAPPULLA, F.: GH, ACTH, LH and FSH behavior in the first days of life. *Acta Paediatr. Scand.* 65: 337, 1976
- 20 CAWSON, M.J., ANDERSON, A.B.M., TURNBULL, A.C., LAMPE, L.: Cortisol, cortisone and 11-deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labour. *J. Obstet. Gynec. Br. Cwlth.* 81: 737, 1974

- 21 CHEEK, D.B., MALLISON, T.G., MALINEK, M., COLDBECK, J.H.: Further observations on the corrected bromide space of the neonate and investigation of water and electrolyte status in infants born of diabetic mothers. *Pediatrics* 28: 861, 1961
- 22 CONLY, P.W., MORRISON, T., SANDBERG, D.H., CLEVELAND, W.W.: Plasma progesterone in the perinatal and neonatal period. *Pediat. Res.* 2: 308, 1968
- 23 CONLY, P.W., le MAIRE, W.J., MONKUS, E.F., CLEVELAND, W.W.: Plasma estriol concentration in infants with the respiratory distress syndrome. *J. Pediat.* 83: 851, 1973
- 24 CONLY, P.W., MORRISON, T., SANDBERG, D.H., CLEVELAND, W.W.: Concentrations of progesterone in the plasma of mothers and infants at time of birth. *Pediat. Res.* 4: 76, 1970
- 25 CORNBATH, M., REISNER, S.H.: Blood glucose in the neonate and its clinical significance. *N. Engl. J. Med.* 273: 378, 1965
- 26 DOHM, G.: *Die Nebennierenrinde im Kindesalter.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1965
- 27 DICZFALUSY, E.: Disposition of intra-amniotically administered estriol-16-C¹⁴ and estrone-16-C¹⁴ sulfate by woman. *J. Clin. Endocrin.* 23: 503, 1963
- 28 DICZFALUSY, E.: Endocrine function of the human fetoplacental unit. *Fed. Proc.* 23: 791, 1964
- 29 DICZFALUSY, E.: Endocrine functions of the human fetus and placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 3: 419, 1974
- 30 DORMER, R.A., France, J.T.: Cortisol and cortisone levels in umbilical cord plasma and maternal plasma of normal pregnancies. *Steroids* 21: 497, 1973
- 31 DUFAU, M., VILLEE, D.B.: Aldosterone biosynthesis by human fetal adrenals in vitro. *Biochem. Biophys. Acta* 176: 637, 1969
- 32 EFFER, S.B., GUPTA, K., YOUNGLAI, E.V.: Concentrations of human chorionic gonadotropin, progesterone, and unconjugated and total estriol in umbilical artery and vein plasma at term. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 116: 643, 1973

- 33 ENEROTH, P., NYSTRÖM, E.: A study on liquid-gel partition of steroids and steroid derivatives on lipophilic Sephadex gels.
Acta Biochem. Biophys. 144: 149, 1967
- 34 FERGUSON, M.M., CHRISTIE, G.A.: Distribution of hydroxy-steroid dehydrogenase in placental and foetal membranes of various mammeals.
J. Endocrin. 38: 291, 1967
- 35 FERRIS, B., GREEN, O.C.: Pregnanediol excretion by newly born infants.
Am. J. Dis. Child. 115: 693, 1968
- 36 FOREST, M.G., CATHIARD, A.M.: Ontogenetic study of plasma 17 α -hydroxyprogesterone in the human. I. Postnatal period: evidence for a transient ovarian activity in infancy.
Pediat. Res. 12: 6, 1978
- 37 FRANDSEN, V.A., LUNDWALL, F.: Excretion of oestrone-oestradiol and oestriol in normal human pregnancy.
Acta Endocrin. 53: 93, 1966
- 38 FRASER, R., JAMES, V.H.T.: Double isotope assay of aldosterone and cortisol in human peripheral plasma.
J. Endocrin. 40: 59, 1968
- 39 FRIEDMAN, M.: The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance.
J. Am. Statist. Assoc. 32: 675, 1937
- 40 GLADTKE, E., von HUTTINGBERG, H.M.: Pharmakokinetik
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1977
2. Auflage
- 41 GOLDER, W.A., SIPPELL, W.G.: Sephadex LH-20 multiple column chromatography for the simultaneous separation of progesterone, deoxycorticosterone and 17 α -hydroxyprogesterone from small plasma samples.
J. Chromatogr. 123: 293, 1976
- 42 GOLDMANN, A.S., YAKOVAC, W.C., BONGIOVANNI, A.M.: Development of activity of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in human fetal tissues and in two anencephalic newborns.
J. Clin. Endocrin. 26: 14, 1966
- 43 GREIG, M., MAC NAUGHTON, M.C.: Radioactive metabolites in liver and adrenals of human foetus after administration of [4 - 14 C] progesterone.
J. Endocrin. 39: 153, 1967

- 44 GUTAI, J., GEORGE, R., KOEFF, S., BACON, G.E.: Adrenal response to physical stress and the effect of adrenocorticotropic hormone in newborn infant.
J. Pediat. 81: 719, 1972
- 45 HAGEMENAS, F.C., KITTINGER, G.W.: The influence of fetal sex on the levels of plasma progesterone in the human fetus.
J. Clin. Endocrin. 36: 389, 1972
- 46 HARBERT, G.M., MC GANGHEY, H.S., SCOGGIN, W.A., THORTON, W.N.: Concentration of progesterone in newborn and maternal circulations at delivery.
Obstet. Gynec. 23: 413, 1964
- 47 HILLMANN, D.A., GIROUD, C.J.P.: Plasma cortisone and cortisol levels at birth and during the neonatal period.
J. Clin. Endocrin. 25: 243, 1965
- 48 HOMOKI, J., TELLER, W.M., TSCHURTZ, D., FAZEKAS, A.T.A.: The concentrations of total cortisol and corticosterone in mixed cord plasma.
Acta Paediat. Scand. 64: 587, 1975
- 49 JENNER, M.R., GRUMBACH, M.M., KAPLAN, S.L.: Plasma 17a-OH-Progesterone in maternal and umbilical cord plasma in children, and in congenital adrenal hyperplasia.
Pediat. Res. 4: 380, 1970
- 50 JIRASEK, J.E., LOJDA, Z.: Ein histochemischer Beitrag zur Entwicklung der Nebennierenrinde menschlicher Embryonen und Feten.
Acta Histochem. (Jena) 18: 65, 1964
- 51 JOHANNISON, E.: Foetal adrenal cortex in human; its ultra-structure at different stages of development and in different functional states.
Acta Endocrin. 58 (Suppl. 130): 107, 1968
- 52 KATZ, F.H., BECK, P., MAKOWSKY, E.L.: The renin-aldosterone system in mother and fetus at term.
Amer. J. Obstet. Gynec. 118: 51, 1974
- 53 KAUPPILA, A., SIMILA, S., YLIKORKALA, O., KOIOISTO, M., MAKELA, P., HAAPALAHTI, J.: ACTH levels in maternal, fetal and neonatal plasma after short-term prenatal dexamethasone therapy.
Br. J. Obstet. Gyn. 84: 124, 1976
- 54 KENNY, F.M., ANGUSUSINGHA, K., STINSON, D., HOTCHKISS, J.: Unconjugated estrogens in the perinatal period.
Pediat. Res. 7: 826, 1973

- 55 KLEIN, G.P., BADEN, M., GIROUD, C.J.P.: Quantitative measurement and significance of five plasma corticosteroids during the perinatal period.
J. Clin. Endocrin. Metab. 36: 944, 1973
- 56 KLEIN, G.P., BRANCHAUD, C., CHAN, S.K., HALI, C.S.G., SCHWEITZER, M., GIROUD, C.J.P.: Identification and possible origin of C-21 steroid sulfates within fetoplacental unit.
In PECILE, A. and FINCI, C. (eds), The Foeto-Placental Unit, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968, p. 176
- 57 KNORR, D.: Ultrareine Glasgeräte durch Ausheizen bei 500°. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 9: 175, 1971
- 58 KOWARSKY, A., KATZ, H., MIGEON, C.S.: Plasma aldosterone concentration in normal subjects from infancy to adulthood
J. Clin. Endocrin. Metab. 38: 489, 1974
- 59 KRAUER, F.: Maternal and umbilical cord plasma cortisol concentrations related to different types of delivery.
Arch. Gynäk. 215: 343, 1973
- 60 LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978
- 61 LANDAU, R.L., LUGIBIHL, K.: The catabolic and natriuretic effects of progesterone in man.
Res. Progr. Horm. Res. 17: 249, 1961
- 62 LEDOUX, F., GENEST, J., NOWACZYNSKY, W., KUCHEL, O., LEBEL, M.: Plasma progesterone and aldosterone in pregnancy
CMA Journal 112: 943, 1975
- 63 LEONG, M.K.H., MURPHY, B.E.P.: Cortisol levels in maternal venous and umbilical cord arterial and venous serum at vaginal delivery.
Amer. J. Obstet. Gynec. 124: 471, 1976
- 64 LEVITZ, M.: Conjugation and transfer of fetal-placental steroid hormones.
J. Clin. Endocrin. Metab. 26: 773, 1966
- 65 LIGGINS, G.C.: Adrenocortical-related maturational events in the fetus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 126: 931, 1976
- 66 LIPPE, B.M., la FRANCHI, S.H., LAVIN, N., PARLOW, A., COYOTUPA, J., KAPLAN, S.A.: Serum 17 α -hydroxy-progesterone, progesterone, estradiol, and testosterone in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia.
J. Pediat. 85: 782, 1974
- 67 MANN, H.B., WHITNEY, D.R.: On a test of whether one or two random variables is stochastically larger than the other.
Am. Math. Statist. 18: 50, 1947
- 68 MAC NAUGHTON, M.C., TAYLOR, T., MC NALLY, E.M., COUTTS, J.R.T.: The effect of synthetic ACTH on the metabolism of 4 ¹⁴C-

- progesterone by the previable human fetus.
J. Steroid Biochem. 8: 499, 1977
- 69 MERKATZ, I., SOLOMON, S.: The foetoplacental unit.
Clin. Obstet. Gynec. 13: 665, 1970
- 70 MIKHAIL, G., WIQVIST, N., DICZFALUSY, E.: Oestriol metabolism
in previable human foetus.
Acta Endocrin. 42: 519, 1963
- 71 MURPHY, B.E.P.: Some studies of protein binding of steroids
and their application to the routine micro and ultramicro
measurement of various steroids in body fluids by competitive
protein-binding radioassay.
J. Clin. Endocrin. 27: 973, 1967
- 72 MURPHY, B.E.P.: Sephadex column chromatography as an adjunct
to competitive protein binding assays of steroids.
Nature New Biol. 232: 21, 1971
- 73 MURPHY, B.E.P.: Does the human fetal adrenal play a role in
parturition?
Amer. J. Obstet. Gynec. 115: 521, 1973
- 74 MURPHY, B.E.P., CLARK, S.J., DONALD, I.R., PINSKY, M.,
VEDADY, D.: Conversion of maternal cortisol to cortisone
during placental transfer to the human fetus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 118: 538, 1974
- 75 MURPHY, B.E.P., DIEZ D'AUX, R.C.: The use of Sephadex LH-20
column chromatography to separate unconjugated steroids.
J. Steroid Biochem. 6: 233, 1975
- 76 MURPHY, B.E.P.: Non-chromatographic radiotransinassay for
cortisol: application to human adult serum, umbilical
cord serum and amniotic fluid.
J. Clin. Endocrin. Metab. 41: 1050, 1975
- 77 MURPHY, B.E.P.: Cortisol and cortisone in human fetal
development.
J. Steroid Biochem. 11: 509, 1979
- 78 NAEYE, R.L., HARCKE, H.T., BLANC, W.A.: Adrenal gland structure
and the development of hyaline membrane disease.
Pediatrics 47: 650, 1971
- 79 NWOSU, U.C., WALLACH, E.E., BOGGS, T.R., BONGIOVANNI, A.M.:
Possible adrenocortical insufficiency in postmature
neonates.
Am. J. Obstet. Gynec. 122: 969, 1975

- 80 OAKEY, R.E., CAWOOD, M.L., ISHERWOOD, D.M.: Corticosteroid biosynthesis by the human fetal adrenal: evidence from measurements in vivo and in vitro.
J. Steroid Biochem. 8: 505, 1977
- 81 OKUNO, A., NISHIMURA, Y., KAWARAZAKY, T.: Changes in plasma 11-hydroxycorticosteroids after ACTH, insulin and dexamethasone in neonatal infants.
J. Clin. Endocrin. Metab. 34: 884, 1973
- 82 PASQUALINI, I.R., WIQVIST, N., DICZFALUSY, E.: Biosynthesis of aldosterone by human foetus perfused with corticosterone at mid-term.
Biochem. Biophys. Acta 121: 430, 1966
- 83 PASQUALINI, I.R., NGUYEN, B.L., UHRICH, F., WIQVIST, N., DICZFALUSY, E.: Cortisol and cortisone metabolism in the human foeto-placental unit at midgestation.
J. Steroid Biochem. 1: 209, 1970
- 84 PICHLER, E., LICHTER, U.: Plasma-11-hydroxycorticosteroids bei Müttern, im Nabelschnurblut und bei Neugeborenen in den ersten 5 Lebenstagen.
Z. Kinderheilkd. 108: 314, 1970
- 85 PIPKIN, F.B., SYMONDS, E.M.: Factors affecting angiotensin II concentrations in the human infant at birth.
Clin. Science Molec. Med. 52: 449, 1973
- 86 POKOLY, T.B.: The role of cortisol in human parturition.
Amer. J. Obstet. Gynec. 117: 549, 1973
- 87 RAITH, L.: Einführung in radioimmunologische Methoden.
Byk-Mallinckrodt Radiopharmazeutika-Diagnostika 1974
- 88 RAMOS, A.M., SILVERBERG, M., STERN, L.: Pregnandiols and neonatal hyperbilirubinemia.
Am. J. Dis. Child. 111: 353, 1966
- 89 REYNOLDS, J.W.: The adrenal cortex, steroids, and hyaline membrane disease.
Pediatrics 47: 645, 1971
- 90 REYNOLDS, J.W.: Serum total corticoid and cortisol levels in premature infants with respiratory distress syndrome.
Pediatrics 51: 884, 1973
- 91 REYNOLDS, J.W.: Feto-placental and neonatal steroid endocrinology. In: SMITH, C.A., NELSON, N.M. (eds): The physiology of the newborn infant.
Springfield, Ill., Charles C. Thomas p. 664, 1976

- 92 RIEGEL, K., ELSNER, H., CRAFTONARA, R., SCHREIBER, M.A.,
MESSOW, K.: Kaiserschnittkinder.
Med. Klin. 37: 1481, 1977
- 93 ROBERTS, G., CAWDERY, J.E.: Congenital adrenal hypoplasia
J. Obstet. Gynec. Br. Cwlth. 77: 654, 1970
- 94 RUNNEBAUM, B., ZANDER, J.: Progesteron, ⁴-pregnen-20 α -ol-3-on,
⁴-pregnen-20 β -ol-3-on und 17-Hydroxyprogesteron im Plasma
der Nabelvene und der Nabelarterien.
Klin. Wschr. 40: 32d, 1962
- 95 RUNNEBAUM, B., STÜBER, I., ZANDER, J.: Progesterone, 20 α -dihydro-
progesterone and 20 β -dihydroprogesterone in mother and
child at birth.
Acta Endocrin. 80: 569, 1975
- 96 RYAN, K.J.: Hormones of the placenta.
Amer. J. Obstet. Gynec. 84: 1695, 1962
- 97 SCHWEITZER, M., BRANCHAUD, C., GIROUD, C.J.P.: Maternal and
umbilical cord plasma concentrations of steroids of the
pregn-4-ene C-21 yl sulfate series at term.
Steroids 14: 519, 1969
- 98 SCHWERS, J., WOLTERS, R.: Métabolisme des oestrogènes chez
le nouveau-né.
Am. Endocrin. (Paris) 24: 925, 1963
- 99 Sephadex LH-20 chromatography in organic solvents.
Pharmacia Fine Chemicals AB Uppsala, Sweden
- 100 SIEGEL, S.R., FISHER, D.A., OH, W.: Serum aldosterone
concentration in normal subjects from infancy to adult-
hood.
J. Clin. Endocrin. Metab. 38: 489, 1974
- 101 SIPPELL, W.G., LEHMANN, P., HOLLMANN, G.: Automation of
multiple Sephadex LH-20 column chromatography for the
simultaneous separation of plasma corticosteroids.
J. Chromatogr. 108: 305, 1975
- 102 SIPPELL, W.G., BECKER, H., VERSMOLD, H.T., BIDLINGMAIER, F.,
KNORR, D.: Longitudinal studies of plasma aldosterone,
corticosterone, deoxycorticosterone, progesterone, 17-
hydroxyprogesterone, cortisol and cortisone determined
simultaneously in mother and child at birth and during
the early neonatal period.
I. Spontaneous delivery.
J. Clin. Endocrin. Metab. 46: 971, 1978

- 103 SIPPELL, W.G., BIDLINGMAIER, F., BECKER, H., BRONIG, T.,
DÜRR, H., HAHN, H., GOLDER, W., HOLLMANN, G., KNORR, D.:
Simultaneous radioimmunoassay of plasma aldosterone,
corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone,
17-hydroxyprogesterone, 11-deoxycortisol, cortisol and
cortisone.
J. Steroid Biochem. 9: 63, 1978
- 104 SIPPELL, W.G., DÜRR, H.G., BECKER, H., BIDLINGMAIER, F.B.,
MIKAN, H., HOLZMANN, K.: Simultaneous determination
of seven unconjugated steroids in maternal venous
and umbilical arterial and venous serum in elective
and in indicated Cesarean section at term.
Amer. J. Obstet. Gynec. 135: 530, 1979
- 105 SIPPELL, W.G., DÜRR, H.G., BIDLINGMAIR, F., KNORR, D.:
Plasma levels of aldosterone, corticosterone, 11-
deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxy-
progesterone, cortisol and cortisone during infancy
and childhood.
Pediat. Res. 14: 39, 1980
- 106 SMITH, C.A., NELSON, N.M.: The physiologic of the newborn
infant.
Thomas, Springfield, 1976
- 107 SOLOMON, S.: Formation and metabolism of neutral steroids
in the human placenta and foetus.
J. Clin. Endocrin. Metab. 26: 762, 1966
- 108 SOLOMON, S., FRIESEN, H.G.: Endocrine relations between
mother and fetus.
Annual Review of Medicine 19: 399, 1968
- 109 STARK, E., GYEVAI, A., SZALAY, K., ACS, Z.S.: Hypophyseal-
adrenal activity in combined human foetal tissue cultures.
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 43: 1, 1965
- 110 STIEFENBURG, R.W., THOMASSON, B.H., DRAPERS, D.L., KLEIN,
S.W.: Fluorescence-inducing corticosteroids in peripheral
blood of newborn infants.
Am. Surg. 164: 101, 1966
- 111 SYBULSKY, S., GOLDSMITH, W.J., MAUGHAN, G.B.: Cortisol levels
in fetal scalp, maternal, and umbilical cord plasma.
Obstet. Gynec. 46: 268, 1976
- 112 TALJEDAL, I.B., WOLD, S.: Fit of some analytical functions
to insulin-radioimmunoassay standard curves.
Biochem. J. 119: 139, 1970

- 113 TAHKA, H.: On the weight and structure of the adrenal glands and the factors affecting them, in children of 0 - 2 years. *Acta Paediatr. Scand.* 40: 81, 1951
- 114 TALBERT, L.M., EASTERLING, W.E., POTTER, H.D.: Maternal and fetal plasma levels of adrenal corticoids in spontaneous vaginal delivery and cesarean section. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 117: 554, 1973
- 115 TOUBLANC, J.E., JOAB, N., TEA, N.T., ROGER, M.: Plasma 17α OHP and P in normal newborns and infants. *Pediatr. Res.* 9: 675, 1975
- 116 TULCHINSKY, D., SIMMER, H.H.: Sources of plasma 17α -hydroxyprogesterone in human pregnancy. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 35: 799, 1972
- 117 TULCHINSKY, D., OKADA, D.M.: Hormones in human pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 121: 293, 1975
- 118 TURNBULL, A.C., FLINT, A.P.F., JEREMY, J.Y., PATTEN, P.T., KEIRSE, M.J.N.C., ANDERSON, A.B.M.: Significant fall in progesterone and rise in oestradiol levels in human perioneral plasma before onset of labour. *The Lancet* 1: 101, 1974
- 119 TURNER, A.K., CAROLL, C.J., PINKUS, J.L., CHARLES, D., CHATTORAJ, S.C.: Simultaneous competitive protein binding assay for cortisol, and prednisolone in plasma, and its clinical application. *Clin. Chem.* 19/7: 731, 1973
- 120 ULSTROM, R.A., COLLE, E., REYNOLDS, J.W., BURLEY, J.: Adrenocortical steroid metabolism in newborn infants. IV. Plasma concentrations of cortisol in the early neonatal period. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 21: 414, 1961
- 121 VAN BENTHEIM, L.H.B.M., DRIESSEN, O., HANEVELD, G.T., RIETEMA, H.P.: Plasma cortisol levels in the neonatal period. *Arch. Dis. Child* 45: 592, 1970
- 122 VILLEE, C.A., LORING, J.M.: 20α -hydroxysteroid dehydrogenase and 3α -hydroxysteroid dehydrogenase in human fetal liver. *Endocrin.* 53: 93, 1966
- 123 VILLEE, C.A.: Placental and fetal tissue: a biphasic system for the synthesis of steroids. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 3: 406, 1969
- 124 VILLEE, D.B.: Development of endocrine function in the human placenta and fetus (first of two parts). *New Engl. J. Med.* 9: 473, 1969

- 125 VILLEE, D.B.: Development of endocrine function in the human placenta and fetus (second of two parts).
New Engl. J. Med. 10: 533, 1969
- 126 VISSER, H.K.A., DEGENHARDT, H.J., COST, W.S., CROUGHS, W.: Adrenocortical control of renal sodium and potassium excretion in the newborn period.
Maandschr. Kindergeneskd. 32: 287, 1964
- 127 WEIR, R.J., PAINTIN, D.B., BROWN, J.J., FRASER, R., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S., YOUNG, J.: A serial study in pregnancy of plasma concentration of renin, corticosteroids, electrolytes and protein and of haematocrit and plasma volume.
J. Obstet. Gynec. 78: 590, 1971
- 128 WILCOXON, F.: Individual comparisons by ranking methods.
Biometrics 1: 80, 1945
- 129 WILCOXON, F., WILCOX, R.A.: Some rapid approximate statistical procedures.
Pearl River, New York, Lederle Laboratories 1964
- 130 WINTER, J.S.D., HUGHES, I.A., REYES, F.I., FAIMANN, C.: Pituitary-gonadal relations in infancy. 2. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age.
J. Clin. Endocrin. Metab. 42: 679, 1976
- 131 ZANDER, J.: Relationship between progesterone production in the human placenta and the foetus.
Ciba Found. Study Group 9: 32, 1961
- 132 ZANDER, J.: Die Hormonbildung in der Plazenta und ihre Bedeutung für die Frucht.
Archiv für Gynäkologie, Bd. 198: 113, 1962
- 133 ZANDER, J., HOLZMANN, K., VON MONSTERMANN, A.M., RUNNEBAUM, B., SIEBER, W.: New results on the metabolism of progesterone in the foeto-placental unit.
Excerpta med. No 183, 1968
- 134 ZELEWSKY, L., VILLEE, C.A.: Biosynthesis of squalene, lanosterol, and cholesterol by minced human placenta.
Biochemistry 5: 1805, 1966

2 Verzeichnis der Tabellen

Tab. I	Chemische Bezeichnung, Trivialnamen und Abkürzungen der 7 untersuchten Nebennierenrindensteroid
Tab. II	Enzyme der Steroidsynthese in Placenta und Nebennierenrinde des Feten
Tab. III	Klinische Daten der Mütter und Kinder
Tab. IV	Klinische Daten des Geburtsverlaufs
Tab. V	Teilungsschema für RIA und Wiederfindung der isolierten Steroidfraktionen
Tab. VI	Schematische Darstellung (Flowsheet) der Multisteroidbestimmung, Plasmaansatz und Extraktion
Tab. VII	Kreuzreaktionen einiger wichtiger Plasmasteroide mit IM RIA verwendeten Antikörpern
Tab. VIII	Empfindlichkeit und Blank-Werte der Multi-Steroidbestimmungsmethode
Tab. IX	Meßergebnisse Progesteron
Tab. X	Meßergebnisse 17-Hydroxyprogesteron
Tab. XI	Meßergebnisse 11-Desoxycorticosteron
Tab. XII	Meßergebnisse Aldosteron
Tab. XIII	Meßergebnisse Corticosteron

Tab. XIV Meßergebnisse Cortisol

Tab. XV Meßergebnisse Cortison

Tab. XVI Ergebnisse des statistischen Vergleichs des postpartalen Verlaufs der Steroidkonzentrationen

3 Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1 Grundgerüst der Nebennierenrindensteroide
- Abb. 2 Biosynthese der adrenalen Steroide
- Abb. 3 Schema der Steroidbiosynthese in der materno-fetoplacentaren Einheit am Ende der Gravidität
- Abb. 4 Teilautomatisierte Multisteroid-Säulenchromatographie (60 cm Säulen)
- Abb. 5 Diagramm der 40 cm-Säulenchromatographie
- Abb. 6 Chromatogramm der tritiierten Steroide über 60 cm Sephadex LH-20 Säulen
- Abb. 7 Elutionsmuster von P, DOC und 17-OHP über 40 cm Sephadex LH-20 Säulen
- Abb. 8 Plasmakonzentrationen von Progesteron in MAT V und CORD V
- Abb. 9 Plasmakonzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron in MAT V und CORD V
- Abb. 10 Plasmakonzentrationen von 11-Desoxycorticosteron in MAT V und CORD V
- Abb. 11 Mittlere Plasmakonzentrationen von Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron und 11-Desoxycorticosteron von Geburt bis zum 7. Lebenstag

- Abb. 12 Eliminationskurven von Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron und 11-Desoxycorticosteron nach zweimaliger Differenzierung
- Abb. 13 Plasmakonzentrationen von Aldosteron in MAT V und CORD V
- Abb. 14 Mittlere Plasmakonzentrationen von Aldosteron, Na^+ und K^+ von Geburt bis zum 7. Lebenstag
- Abb. 15 Plasmakonzentrationen von Corticosteron in MAT V und CORD V
- Abb. 16 Plasmakonzentrationen von Cortisol in MAT V und CORD V
- Abb. 17 Plasmakonzentrationen von Cortison in MAT V und CORD V
- Abb. 18 Mittlere Plasmakonzentrationen von Cortisol, Cortison und Corticosteron von Geburt bis 7. Lebenstag

Mein Dank gilt

Herrn Privatdozenten Dr. W.G. Sippell für die Überlassung des Themas, für die bereitwillige Unterstützung bei der Durchführung der experimentellen Untersuchungen und für die freundschaftliche Zusammenarbeit, Herrn Professor Dr. H.T. Versmold für wertvolle Ratschläge bei der Planung und Durchführung des klinischen Teils der Studie, Herrn Professor Dr. K. Betke für die Möglichkeit der Promotion an seiner Klinik, sowie Herrn Professor Dr. K. Richter und seinen Mitarbeitern für die Möglichkeit der Gewinnung des Untersuchungsmaterials, den medizinisch-technischen Assistentinnen Fräulein Gisela Putz und Gräulein Marianne Scheuerecker für ihre Mitarbeit.

L e b e n s l a u f
=====

Henning Becker

geboren:	8.7.1949 in Marktredwitz
Vater:	Herbert Becker
Mutter:	Paula Becker, geb. Radimirsch
1955 - 1960	Volksschule in Marktredwitz und Kaufbeuren
1960 - 1970	mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium in Kaufbeuren, Abitur
1970 - 1971	Grundwehrdienst
1971 - 1977	Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität München
August 1977	Staatsexamen
Oktober 1977 -	
September 1978	Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Krumbach/Schwaben
Oktober 1978	Approbation
Oktober 1978 -	
Juni 1980	Assistenzarzt in der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Krumbach
Juli 1980 -	
März 1981	Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Vereinskrankenhauses Hann. Münden
seit April 1981	Assistent an der Kinderklinik der Georg-August-Universität Göttingen

